

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 18, Número 3



2020

EDITORIALES

¿Qué es la salud mental global?

P.Y. COLLINS

265

Optimización del tratamiento personalizado de la depresión: la importancia de los contextos del mundo real y la necesidad de un nuevo paradigma de convergencia en salud mental

C.F. REYNOLDS 3RD

266

ARTÍCULOS ESPECIALES

Caracterización clínica del paciente adulto con depresión dirigida a la personalización del tratamiento

M. MAJ, D.J. STEIN, G. PARKER ET AL

269

Adaptación de las estrategias de prevención del suicidio basadas en la evidencia durante y después de la pandemia de COVID-19

D. WASSERMAN, M. IOSUE, A. WUESTEFELD ET AL

294

PERSPECTIVAS

Ansiedad por la salud relacionada con el COVID-19

P. TYRER

307

Predicción de recaídas de enfermedades mentales graves mediante el teléfono inteligente: Un camino hacia la asistencia preventiva personalizada

J. TOROUS, T. CHOUDHURY, I. BARNETT ET AL

308

Redes cerebrales y deterioro cognitivo en los trastornos psiquiátricos

V. MENON

309

RDcC a las 10: cambiando el discurso de la psicopatología

C.A. SANISLOW

311

FORUM - AVANCES Y DESAFÍOS EN SALUD MENTAL PERINATAL

Salud mental perinatal: una revisión de los avances y desafíos

L.M. HOWARD, H. KHALIFEH

313

COMENTARIOS

Avances en la asistencia virtual a los trastornos mentales perinatales

S.N. VIGOD, C.-L. DENNIS

328

Las mujeres embarazadas siguen estando huérfanas de tratamiento

K.L. WISNER, C.S. STIKA, K. WATSON

329

Salud mental prenatal y los efectos del estrés sobre el feto y el niño. ¿Deberían los psiquiatras mirar más allá de los trastornos mentales?

V. GLOVER

331

Apoyo al bienestar psicológico en el momento del nacimiento: ¿qué podemos aprender de la atención a la maternidad?

F. ALDERDICE

332

Salud mental perinatal y la pandemia de COVID-19

S. BROWN

333

Psicosis posparto: una clave importante sobre la etiología de la enfermedad mental

I. JONES

334

Ansiedad específica del embarazo: un problema poco reconocido

P.S. CHANDRA, M.H. NANJUNDASWAMY

336

Los trastornos mentales perinatales paternos están indisolublemente vinculados a la mortalidad materna e infantil

S. SEEDAT

337

ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

Naturaleza y prevalencia de las combinaciones de trastornos mentales y su asociación con mayor mortalidad en un estudio de cohortes basado en la población

O. PLANA-RIPOLL, K.L. MUSLINER, S. DALSGAARD ET AL

339

Evaluación de modelos estructurales de psicopatología a nivel genómico

I.D. WALDMAN, H.E. POORE, J.M. LUNINGHAM

350

Meta-revisión de la "psiquiatría del estilo de vida": papel del ejercicio, el tabaquismo, la dieta y el sueño en la prevención y tratamiento de los trastornos mentales

J. FIRTH, M. SOLMI, R.E. WOOTTON ET AL

360

REEVALUACIÓN

La evolución de los principios nosológicos de Kraepelin

S. HECKERS, K.S. KENDLER

381

PUNTOS DE VISTA

Replanteamiento del concepto de introspección

M. SLADE, A. SWEENEY

389

Actualización sobre el Empleo y Apoyo Individual

G.R. BOND, R.E. DRAKE, D.R. BECKER

390

Cumpliendo con la promesa de salud pública del paradigma de riesgo de psicosis

T.D. CANNON

391

Alcohol y el cerebro adolescente en desarrollo

L.M. SQUEGLIA

393

CARTAS AL EDITOR

395

NOTICIAS DE LA WPA

403

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 18, Número 3  2020

Traducción íntegra de la Edición Original
Publicación imprescindible para todos los psiquiatras y profesionales de la salud mental que necesiten una puesta al día en todos los aspectos de la Psiquiatría

EDICIÓN ORIGINAL

Editor: M. Maj (Italy)

Editorial Board: H. Herrman (Australia), A. Javed (UK/Pakistan), R.A. Kallivayalil (India), A. Soghoyan (Armenia), M. Takeda (Japan), R. Ng (Hong Kong-China), M. Botbol (France), T.G. Schulze (Germany).

Advisory Board: H.S. Akiskal (USA), R.D. Alarcón (USA), D. Bhugra (UK), J.A. Costa e Silva (Brazil), J. Cox (UK), M. Jorge (Brazil), H. Katschnig (Austria), F. Lieh-Mak (Hong Kong-China), F. Lolas (Chile), J.E. Mezzich (USA), D. Moussaoui (Morocco), P. Munk-Jorgensen (Denmark), F. Njenga (Kenya), A. Okasha (Egypt), J. Parnas (Denmark), V. Patel (India), P. Ruiz (Israel), N. Sartorius (Switzerland), A. Tasman (USA), S. Tyano (Israel), J. Zohar (Israel).

EDICIÓN ESPAÑOLA

Comité Consultor: E. Baca (España), E. Belfort (Venezuela), C. Berganza (Guatemala), J. Bobes (España), E. Camarena-Robles (México), A. Cia (Argentina), F. Chicharro (España), R. Cordoba (Colombia), R. González-Menéndez (Cuba), E. Jadresic (Chile), M. Jorge (Brasil), C. Leal (España), R. Montenegro (Argentina), N. Noya Tapia (Bolivia), A. Perales (Perú), M. Rondon (Perú), L. Salvador-Carulla (España)

©Copyright World Psychiatric Association

©Traducción al castellano Ergon

ISSN: 1697-0683

Reservados todos los derechos.

Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita del editor, bajo las sanciones establecidas por las leyes, la reproducción parcial o total de esta publicación por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo públicos.

Traducción: TransMed, LLC

World Psychiatry está indexada en PubMed, Current Contents/Medicina Clínica, Current Contents/Ciencias Sociales y del Comportamiento, Science Citation Index y EMBASE.



Barcelona · Madrid · Buenos Aires · México D.F.

Bolivia · Brasil · Colombia · Costa Rica · Ecuador · El Salvador · Estados Unidos · Guatemala · Honduras
Nicaragua · Panamá · Paraguay · Perú · Portugal · Puerto Rico · República Dominicana · Uruguay · Venezuela

¿Qué es la salud mental global?

Volviendo la vista al 2020, los historiadores reconocerán la realidad ineludible de la interconectividad global. Cada país habrá sido testigo de los efectos sanitarios, sociales y emocionales de la pandemia de COVID-19. Para otros, el torrente de ira reprimida, tristeza y frustración a causa de generaciones de desigualdades sociales, exclusión, racismo y discriminación –evidentes tanto en las disparidades en la mortalidad reveladas por el COVID-19 como en los persistentes actos de violencia estructural y física (resaltados en personas de ascendencia africana en Estados Unidos)– será más vívido en retrospectiva. No se cuestionará que estos eventos tienen un impacto emocional o efectos más duraderos en la salud mental. Se pueden debatir las respuestas adecuadas a ellos –sociales, clínicas, políticas o una combinación de las anteriores. Estas preguntas son idealmente adecuadas para el campo de la salud mental global.

La salud mental global es un campo de investigación y práctica en evolución, que tiene como objetivo aliviar el sufrimiento mental mediante la prevención, la asistencia y el tratamiento de los trastornos mentales y por consumo de sustancias, y promover y mantener la salud mental de personas y comunidades de todo el mundo¹. Prioriza la equidad y se basa en muchas disciplinas, incluyendo neurociencia, genómica, ciencias sociales (especialmente psicología, antropología médica y sociología), epidemiología, investigación en servicios de salud y ciencia de la implementación. La promoción desempeña un papel central en la difusión y traducción de la evidencia en políticas y planes viables que las comunidades, los sistemas de salud y los responsables políticos pueden implementar.

Las actividades mundiales de salud mental tienen amplio alcance y pretenden integrar un programa de salud mental “reformulado” en la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible². Este programa reformulado se basa en cuatro pilares fundamentales. El punto de partida es reconocer la salud mental como un bien público global que requiere acción e intervención más allá del sector sanitario. El segundo es adoptar un enfoque dimensional que conceptualice la salud mental como un proceso continuo del bienestar a la enfermedad, lo que permite un énfasis similar en la prevención y tratamiento de los trastornos mentales junto con la promoción y el mantenimiento de la salud mental. El tercer pilar subraya la convergencia de la experiencia sociocultural y el contexto ambiental, la genética, el neurodesarrollo y la psicología sobre la biología cerebral para producir experiencias subjetivas de salud mental o angustia. En consecuencia, nuestra comprensión de la salud mental y nuestra capacidad para intervenir subyacen en la intersección de múltiples fuentes de conocimiento. El cuarto convierte los derechos humanos en un elemento central de la acción para la salud mental global, y enfatiza el papel fundamental que deben desempeñar las personas con experiencias vividas de enfermedades mentales en la configuración de la prevención, la asistencia y la investigación.

Para lograr los objetivos de salud mental global, se proponen varias acciones a quienes formulan las políticas, financiadores, directivos del sistema sanitario, abogados y comunidades. Entre ellas están el uso de políticas para abordar los determinantes sociales de la salud mental en sentido ascendente; la ampliación de los servicios de salud mental y la integración de la salud mental en otras prioridades globales de salud, desde el VIH/SIDA hasta la

asistencia en enfermedades no transmisibles; centrarse en periodos sensibles del desarrollo mediante la inversión en salud mental y bienestar de los jóvenes; la aplicación de enfoques innovadores para ampliar la asistencia a la salud mental; y la llamada a una mayor inversión financiera en la implementación sostenida de medidas preventivas e intervenciones terapéuticas, así como en la investigación en disciplinas relevantes.

La financiación de la investigación en la última década conformó muchos de los temas dominantes actuales en el campo, como el reparto de tareas para ampliar los recursos humanos para la salud mental, y la integración de la salud mental en las prioridades de salud global a través de plataformas basadas en la comunidad, tanto dentro como fuera del sector asistencial sanitario. Los Grandes Desafíos en la Salud Mental Global (*Grand Challenges in Global Mental Health*), una iniciativa para establecer prioridades en la investigación, reunió el conocimiento de más de 400 participantes de 60 países de todo el mundo y especificó la necesidad de la ciencia a lo largo del proceso continuo traslacional desde el descubrimiento hasta la investigación de políticas³. El más frecuentemente adoptado de los 40 desafíos reclama la prevención primaria de los trastornos mentales. Otros aluden a la necesidad de habilitar entornos familiares y comunitarios que apoyen la salud mental, comprender las respuestas adaptativas y resilientes a los factores estresantes cotidianos y determinar la evidencia transnacional sobre los factores que subyacen a las discrepancias en salud mental, todos los cuales son relevantes para las urgencias de 2020.

Los autores de *Grand Challenges* enfatizaron su relevancia global, distinta del enfoque en países de bajos y medianos ingresos, reconociendo los desafíos que los países de altos ingresos afrontan también cuando se trata de abordar la salud mental. La salud global (y la salud mental global) intenta reconocer y cambiar la dinámica de poder inherente a las relaciones internacionales fundadas en los legados coloniales y las relaciones económicas contemporáneas. Identifica como “global” todo lo que concierne a varios países, incluidos los factores determinantes compartidos de salud, y comunica el valor del aprendizaje compartido entre países y economías. “Lo global en salud global se refiere al alcance de los problemas, no a su ubicación”⁴.

En el contexto de la salud mental global, los factores determinantes compartidos de salud incluyen una inversión deficiente en la asistencia a la salud mental, atención inadecuada para la prevención y el tratamiento de los trastornos mentales, recursos humanos insuficientes y, en consecuencia, acceso y calidad de atención limitados. Igualmente importantes son los determinantes transnacionales ascendentes de la salud mental, como la discriminación racial y otras formas de discriminación, la desigualdad de género, pobreza, urbanización rápida no planificada, recesiones económicas mundiales, migración forzada y las emergencias humanitarias complejas a consecuencia de desastres naturales y conflictos. Las deficiencias en la educación de calidad, la inversión en el desarrollo durante la primera infancia, la vivienda segura y asequible, aunque locales en sus manifestaciones, son frecuentes en muchos países y, en última instancia, afectan la salud mental y el bienestar.

La salud mental global reconoce un mundo extensamente interconectado y valora alimentar esa interconexión para resolver

problemas difíciles a través de diversas perspectivas. Opera sobre el supuesto de que el sufrimiento y el bienestar son aspectos compartidos de nuestra humanidad y, aunque distintos factores sociales, políticos, históricos y económicos conforman la experiencia diaria, hay perspectivas prometedoras en la acción colectiva.

Sin pasos deliberados hacia la equidad en salud mental a través de múltiples rutas, el proyecto de salud mental global fracasa. Un camino hacia la equidad global en salud mental es a través de investigaciones de calidad en salud mental. La mayor inversión en investigación sobre salud mental en países de bajos y medianos ingresos ha propiciado una base más amplia de evidencia sobre intervenciones efectivas que ahora se están implementando en diversos entornos socioculturales. Mayores recursos para la investigación y el desarrollo de la capacidad de investigación aportan oportunidades para que poblaciones étnicas y culturales más diversas contribuyan a la base de evidencia, para dar forma a los interrogantes de investigación y los enfoques para responderlos, aumentando así la probabilidad de que los resultados de la investigación sean relevantes para todos nosotros.

La diversidad global de los participantes en la investigación en salud mental también permitirá más avances en la búsqueda de las etiologías de las enfermedades mentales. Nuestra comprensión de la arquitectura genética de la esquizofrenia y el trastorno bipolar se basa en gran parte en datos del norte de Europa⁵. Los flujos de financiación, las asociaciones y las oportunidades para involucrar a nuevas poblaciones y realizar investigaciones de relevancia local distan mucho de ser equitativas y esto debe seguir siendo un objetivo de la salud mental global.

La equidad en la mejora de los resultados de salud mental de la población requerirá el compromiso de diseñar intervenciones para abordar los problemas sociales que limitan la eficacia de la atención orientada al individuo⁶. El liderazgo y el empoderamiento de la comunidad, junto con la participación de los usuarios del servicio para ayudar a transformar la prestación de servicios, podrían ser los sellos distintivos de estas intervenciones.

La equidad en la producción y difusión del conocimiento global sobre salud mental requiere priorizar las perspectivas culturales locales.

El aprovechamiento de las relaciones globales no tiene por qué negar la experiencia local. Más bien, una estrategia de la comunidad mundial de salud mental debería ser dar a conocer la innovación y las ideas que provienen de comunidades que raras veces tienen una audiencia global. En una iniciativa reciente sobre la prevención del suicidio entre pueblos indígenas del Ártico, se desarrolló un método para generar consenso entre un grupo diverso de interesados internacionales⁷. Algunos miembros del equipo pidieron un proceso paralelo que utilizaría métodos culturalmente aceptables para

transmitir las experiencias particulares de comunidades indígenas específicas. El grupo aplicó ambos métodos e integró los hallazgos en el informe final⁷.

Incluso los procesos con amplia experiencia, como la desinstitucionalización, ofrecen lecciones específicas del contexto sobre cómo aprovechar las oportunidades políticas para obtener beneficios para la salud mental⁸. En muchos entornos, la desinstitucionalización y las innovaciones en salud mental comunitaria coincidieron con el establecimiento de gobiernos poscoloniales, el fin de la dictadura militar o la llegada de la democracia. Por ejemplo, la expansión de los servicios comunitarios de salud mental en Jamaica, después de su independencia, se desarrolló en consonancia con los valores culturales locales, distintos a los de la era colonial⁸. Estos enfoques creativos para la asistencia a la salud mental son valorados, aunque no siempre ampliamente difundidos.

No obstante, la influencia de los enfoques innovadores para la salud mental en entornos con escasos recursos prevalece en la salud mental global. La integración de asesores, trabajadores sanitarios no profesionales, médicos de atención primaria, así como de la tecnología, en la asistencia a la salud mental agrega flexibilidad a la prestación de servicios de salud mental, rompe las jerarquías tradicionales y hace que la asistencia sea más accesible⁹. Diversos grupos étnicos y culturales en países de altos ingresos, que enfrentan desafíos en el acceso y la participación en la atención, pueden hacer uso de esos enfoques tan variados.

Es posible que el alcance global de las crisis sociales, emocionales y económicas de 2020 impulsen a las comunidades de todo el mundo hacia la innovación que redunde en beneficio de la salud mental. Si es así, las iniciativas, recursos y redes que representan a personas y proyectos comprometidos con la salud mental global pueden ser cada vez más accesibles. Este campo ofrece una comunidad transnacional a diversas partes interesadas con distintas perspectivas que valoran sus objetivos.

Pamela Y. Collins

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences and Department of Global Health, University of Washington, Seattle, WA. USA

1. Patel V, Prince M. JAMA 2010;303:1976-7.
2. Patel V, Saxena S, Lund C et al. Lancet 2018;392:1553-98.
3. Collins PY, Patel V, Joestl SS et al. Nature 2011;475:27-30.
4. Koplan JP, Bond TC, Merson MH et al. Lancet 2009;373:1993-5.
5. Stevenson A, Akena D, Stroud RE et al. BMJ Open 2019;9:e025469.
6. Burgess RA, Jain S, Petersen I et al. Lancet Psychiatry 2020;7:118-9.
7. Collins PY, Delgado RA Jr, Apok C et al. Psychiatr Serv 2019;70:152-5.
8. Hickling FW. Transcult Psychiatry 2020;57:19-31.
9. Chibanda D. Lancet Psychiatry 2017;4:741-2.

DOI:10.1002/wps.20728

(Collins PY. What is global mental health? World Psychiatry 2020;19:265-266)

Optimización del tratamiento personalizado de la depresión: la importancia de los contextos del mundo real y la necesidad de un nuevo paradigma de convergencia en salud mental

En este número de la revista, Maj et al¹ han revisado un principio fundamental de la medicina psiquiátrica, a saber, que una caracterización clínica más precisa de pacientes con depresión mejorará el tratamiento personalizado y la probabilidad de resultados óptimos. Los autores han realizado una revisión integral y equilibrada

de los dominios relevantes, incluyendo síntomas clínicos, gravedad de la enfermedad, subtipos de depresión, estado funcional, estadificación de la enfermedad, neurocognición, comorbilidades médicas y psiquiátricas, adversidad en la vida temprana, disfunción de la personalidad y factores estresantes ambientales. Han destacado la

importancia de la evaluación y el cuidado basados en mediciones con instrumentos psicométricamente adecuados y susceptibles de implementación en la práctica. Aunque su propósito no fue abordar específicamente los biomarcadores, los autores sugieren que el avance en la identificación y el uso clínico de los biomarcadores se facilitará a través de la evaluación clínica multidimensional. De hecho, es plausible que se encuentre que los biomarcadores se correlacionen más estrechamente con dimensiones de la psicopatología que con medidas diagnósticas categóricas, que a menudo ocultan aspectos importantes de la enfermedad relevantes para el tratamiento. Por consiguiente, los biomarcadores pueden resultar más útiles como predictores, modificadores y mediadores de la variabilidad de la respuesta.

Parece apropiada una analogía con la diabetes mellitus: encontrar una glucosa en sangre anormal (como una prueba de detección positiva para la depresión) exige un estudio clínico a través de diversas dimensiones para fundamentar el manejo clínico apropiado, con ayuda del uso de pruebas de laboratorio que facilitan el seguimiento del avance en la respuesta al tratamiento y en la prevención de secuelas adversas.

Visto desde la perspectiva de una persona que padece depresión, un resultado óptimo implica tanto la restauración de una sensación de bienestar como la reincorporación a los principales roles sociales, vocacionales y familiares. Como señalan Maj et al, estos se encuentran entre los resultados que más importan a los pacientes. Aunque la reducción de la carga de síntomas es claramente importante (porque los síntomas residuales indican mayor riesgo de recaída y de evolución crónica), los pacientes y sus cuidadores familiares esperan recuperar el placer y el sentido de la vida, la reanudación de funciones importantes y el alivio de la carga del cuidador y su consiguiente desmoralización.

Dar respuesta a la pregunta “¿Cuán bien es bien?” depende, por tanto, de adoptar una estrategia enfocada en el paciente y centrada en la familia. La depresión no se produce de manera aislada, sino con frecuencia dentro de un contexto familiar. Tampoco ocurre separada de una miríada de aspectos sociales, culturales y médicos. La atención óptima implica abordar algo más que el alivio de la angustia en la búsqueda de un tratamiento personalizado.

Decir que la depresión no ocurre “en la cultura pura” es, por tanto, resaltar varios contextos del mundo real en los que debe ocurrir la caracterización clínica más precisa de los pacientes deprimidos. Los contextos relevantes para optimizar la evaluación y el tratamiento de la depresión incluyen, entre otros, cuestiones socioculturales, médicas y asistenciales basadas en sistemas. Estos contextos pueden entenderse como una forma de fundamentar aún más la caracterización clínica multidimensional *in vivo*.

Con respecto al contexto sociocultural, por ejemplo, personas de diferentes grupos raciales y étnicos varían en su comprensión de lo que es la depresión, qué constituye un tratamiento aceptable e incluso si el tratamiento es siquiera necesario. Para algunos, la “depresión” es estigmatizada y estigmatizante por igual. Además, involucrar a personas que viven en entornos de bajos recursos, muy diferentes a los de los países de ingresos altos, puede ser bastante difícil, especialmente si los familiares no “compran” la necesidad de tratamiento. Recurrir a personal sanitario comunitario de etnia similar, como miembros del equipo de tratamiento, puede ser útil para ganar confianza y promover la participación en el tratamiento, la adherencia terapéutica y el acceso a recursos comunitarios que necesitan los adultos deprimidos sin recursos o marginados en su camino hacia la recuperación completa. La

optimización de los resultados terapéuticos, el objetivo de la caracterización clínica precisa, plantea el interrogante de cuál es la mejor manera de cerrar la brecha mundial de tratamiento para la depresión². La brecha en el tratamiento surge especialmente por la escasez de conocimientos especializados en salud mental en los países con bajos y medianos ingresos (así como en las zonas rurales de los países con altos ingresos), donde los determinantes sociales de la enfermedad, incluida la depresión, pueden ser particularmente poderosos. Los problemas de la fuerza laboral subrayan aún más la importancia de las intervenciones tempranas para anticipar o prevenir la depresión en personas vulnerables, como enfatizan Maj et al en su debate sobre la estadificación. La analogía implícita con el cáncer es especialmente apremiante ya que, al igual que con el cáncer, la intervención preventiva temprana puede ser curativa o al menos mitigar las complicaciones posteriores. En el caso de la depresión, puede mitigar la aparición de resistencia al tratamiento, cronicidad y resultados adversos como suicidio y demencia.

Por consiguiente, la cuestión fundamental es cómo aprovechar la experiencia en salud mental ampliamente al servicio de la prevención y el tratamiento personalizados. El uso de estrategias de cambio de tareas para compartir tareas con el personal médico primario y con el personal sanitario comunitario ha encontrado cada vez más su lugar en los sistemas basados en equipos para la prevención y tratamiento de la depresión (ver, por ejemplo, Dias et al³). Denominados a veces asistencia “coordinada”, estos modelos facilitan mejorar la evaluación basada en la evidencia y la prestación de asistencia basada en directrices, fundamentadas por especialistas en salud mental en el “eje” del sistema.

Los modelos de servicios médicos y conductuales coordinados e integrados, que incluyen el uso de la telemedicina y telepsiquiatría, han permitido un mayor alcance del posibilitado con el tratamiento tradicional en consulta para la depresión y reducción de las conductas suicidas. Los cambios hacia la telepsiquiatría, en que el psiquiatra realmente no tiene que ver al paciente cara a cara, está facilitando este cambio en la práctica, que adquiere incluso más importancia por la pandemia del COVID-19 y su progenie de depresión, ansiedad y trastorno de duelo prolongado.

Maj et al subrayan cómo la heterogeneidad de la depresión (en patogenia, presentación clínica y variabilidad de la respuesta) a menudo da lugar a enfermedades de difícil tratamiento (y, por ende, la necesidad de una evaluación multidimensional para comprender los orígenes de la resistencia al tratamiento). Un aspecto particularmente importante de la optimización del tratamiento de la depresión es la necesidad de guías que puedan fundamentar la toma de decisiones compartida para aumentar, cambiar o combinar modalidades de tratamiento que ayuden a las personas con depresión difícil de tratar o incluso resistente al tratamiento.

En este contexto, dado que el objetivo del tratamiento no es solo evitar los efectos adversos y mejorar, sino también permanecer sano, es necesario prestar más atención a la comprensión de la eficacia, efectividad y tolerancia a largo plazo de las diferentes estrategias. Las diferentes características del paciente, como la función neurocognitiva, presentación de pensamientos suicidas y grados variables de comorbilidad médica y/o psiquiátrica, probablemente moderarán o influirán en la intensidad de la respuesta al tratamiento agudo y la durabilidad de la respuesta y recuperación en el tratamiento de mantenimiento. La personalización del manejo de la depresión depende de identificar dichas variables, o moderadores, como diferentes de los indicadores de pronóstico más generales. Se puede anticipar que los biomarcadores se identificarán como

modificadores de la respuesta en el tratamiento de la depresión, como ha ocurrido en oncología.

En conclusión, la evaluación multidimensional, según la revisión de Maj et al, es claramente importante para personalizar el tratamiento de personas en riesgo de depresión, o que ya la padecen. Optimizar los resultados a corto y largo plazo mediante la evaluación clínica multidimensional centrada en el paciente parece más probable cuando se lleva a cabo en contextos socio-culturales, médicos y de asistencia sanitaria más generales en los que aparece la depresión en el mundo real. Se necesitaría ahora, en mi opinión, un nuevo paradigma de convergencia transdisciplinario que fundamente tanto la investigación como la práctica en salud mental⁴.

Charles F. Reynolds 3rd

University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA

1. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. *World Psychiatry* 2020;19:269-93.
2. Patel V. *Where there is no psychiatrist: a mental health care manual*. London: Royal College of Psychiatrists, 2002.
3. Dias A, Azariah F, Anderson SJ et al. *JAMA Psychiatry* 2019;76:13-20.
4. Eyre HA, Lavretsky H, Berk M et al (eds). *Convergence mental health: a roadmap towards transdisciplinary innovation and entrepreneurship*. Oxford: Oxford University Press (in press).

DOI:10.1002/wps.20770

(Reynolds CF. Optimizing personalized management of depression: the importance of real-world contexts and the need for a new convergence paradigm in mental health. World Psychiatry 2020;19:266–268)

Caracterización clínica del paciente adulto con depresión dirigida a la personalización del tratamiento

Mario Maj¹, Dan J. Stein², Gordon Parker³, Mark Zimmerman⁴, Giovanni A. Fava⁵, Marc De Hert^{6,7}, Koen Demyttenaere⁸, Roger S. McIntyre⁹, Thomas Widiger¹⁰, Hans-Ulrich Wittchen^{11,12}

¹Department of Psychiatry, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy; ²South African Medical Research Council Unit on Risk and Resilience in Mental Disorders, Department of Psychiatry and Neuroscience Institute, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; ³School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; ⁴Department of Psychiatry and Human Behavior, Brown University School of Medicine, Rhode Island Hospital, Providence, RI, USA; ⁵Department of Psychiatry, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, NY, USA; ⁶University Psychiatric Centre KU Leuven, Kortenberg, Belgium; ⁷KU Leuven Department of Neurosciences, Leuven, Belgium; ⁸University Psychiatric Centre, University of Leuven, Leuven, Belgium; ⁹Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Canada; ¹⁰Department of Psychology, University of Kentucky, Lexington, KY, USA; ¹¹Institute of Clinical Psychology and Psychotherapy, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany; ¹²Department of Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig Maximilians Universität Munich, Munich, Germany

La depresión se reconoce en general como una entidad heterogénea, y se ha enfatizado repetidamente la necesidad de caracterizar mejor al paciente individual que ha recibido este diagnóstico para personalizar el plan de tratamiento. Sin embargo, la evidencia de la investigación que debería guiar esta personalización es actualmente fragmentaria, y la selección del tratamiento generalmente se basa en la preferencia del profesional clínico y/o del paciente, y en cuestiones de seguridad, en forma de prueba y error, prestando escasa atención a las particularidades del caso específico. Esta puede ser una de las razones por las que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de depresión no logran la remisión con el primer tratamiento que reciben. El pesimismo predominante acerca de la viabilidad real de personalizar el tratamiento de la depresión en la práctica clínica habitual se ha visto moderado recientemente por algunos análisis secundarios de bases de datos de ensayos clínicos, que utilizan enfoques como el metaanálisis de datos de pacientes individuales y el aprendizaje automático, que indican que algunas variables, de hecho, pueden contribuir a la identificación de pacientes que probablemente respondan de manera diferente a diversos fármacos antidepresivos o a medicación antidepresiva vs. psicoterapias específicas. Recientemente se ha reafirmado la necesidad de desarrollar herramientas de apoyo a la toma de decisiones que orienten la personalización del tratamiento de la depresión, y se ha señalado que estas herramientas deberían desarrollarse a través de estudios observacionales a gran escala utilizando una batería integral de medidas clínicas y autonotificadas. El presente artículo tiene como objetivo describir de manera sistemática los dominios destacados que deben considerarse en este empeño por personalizar el tratamiento de la depresión. Para cada dominio, se resume la evidencia de la investigación disponible y se revisan los instrumentos de evaluación relevantes, con especial atención a su idoneidad para su uso en la práctica clínica habitual, también en vista de su posible inclusión en la batería integral de medidas antes mencionadas. Se resaltan las principales necesidades no cubiertas que debe abordar la investigación en esta área. Cuando se dispone de evidencia que permite proporcionar al profesional clínico consejos específicos que ya se pueden utilizar actualmente para personalizar el tratamiento de la depresión, se destacan estos consejos. De hecho, algunas secciones del artículo, como las de neurocognición y comorbilidades físicas, indican que el manejo moderno de la depresión cada vez se vuelve más complejo, con varios componentes además de la simple elección de antidepresivo y/o psicoterapia, algunos de los cuales ya se pueden personalizar de manera fiable.

Palabras clave: Depresión, personalización del tratamiento, perfil sintomático, subtipos clínicos, gravedad, neurocognición, funcionamiento, calidad de vida, estandarización clínica, rasgos de personalidad, antecedentes psiquiátricos, comorbilidades psiquiátricas, comorbilidades físicas, antecedentes familiares, exposiciones tempranas al entorno, exposiciones recientes al entorno, factores protectores, esquemas cognitivos disfuncionales.

(Maj M, Stein DJ, Parker G, Zimmerman M, Fava GA, De Hert M et al. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2020;19:269–293)

La depresión es el síndrome que se diagnostica con mayor frecuencia en la práctica psiquiátrica. Se reconoce en general que este síndrome no es una entidad homogénea, y que sería necesaria una caracterización clínica adicional de cada paciente para poder personalizar el plan de tratamiento^{1,2}. Sin embargo, es una práctica habitual basar la elección del tratamiento de cada caso únicamente en el diagnóstico sindrómico. Estudios clínicos han demostrado que diversos medicamentos y psicoterapias son “equivalentes” en el tratamiento del síndrome y, por tanto, estas intervenciones suelen percibirse como intercambiables.

En la actualidad, la elección del tratamiento para la depresión suele basarse en la preferencia del profesional clínico y/o del paciente, y en cuestiones de seguridad, en forma de prueba/error, prestando escasa atención a las características individuales del caso específico. Ésta puede ser una de las razones por las que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de depresión no logran la remisión después del primer tratamiento que reciben³, y al menos el 30% no responde a dos tratamientos consecutivos basados en la evidencia y puede clasificarse como resistente al tratamiento⁴.

Las guías de tratamiento no ayudan en este sentido. Tienden a resaltar la gravedad del episodio depresivo como el principal o

único elemento sobre el cual basar la elección del tratamiento^{5,6}, pero este énfasis se ve socavado en la práctica clínica por la falta de un método fiable y ampliamente aceptado para evaluar tal gravedad. De hecho, las definiciones de los diversos grados de gravedad de un episodio depresivo que proporcionan el DSM-5⁷ y la CIE-11⁸ (posiblemente algo genéricas, sin puntos de anclaje claros, no basadas en la evidencia y con poca fiabilidad entre evaluadores) suelen ser ignoradas por los profesionales clínicos. Además, la evidencia más reciente derivada de la investigación no parece respaldar la idea de que la respuesta a medicamentos antidepresivos o psicoterapias dependa de la gravedad del síndrome depresivo^{9,10}.

En las últimas décadas se ha propuesto una variedad de predictores clínicos y biológicos de respuesta o falta de respuesta a la medicación antidepresiva en general, o a antidepresivos o psicoterapias específicos, pero la evidencia relevante es fragmentaria y, a veces, inconsistente. Por consiguiente, la personalización del tratamiento de la depresión, por una parte, suele considerarse esencial, pero por otra, a menudo se percibe como inviable en la práctica clínica actual.

Este pesimismo recientemente se ha visto contrarrestado por algunos análisis secundarios de bases de datos de estudios clínicos,

que utilizando enfoques como el metaanálisis de datos de pacientes individuales y el aprendizaje automático, indican que, de hecho, puede haber diferentes perfiles de síntomas asociados con la respuesta a diferentes fármacos antidepresivos, y a medicamentos antidepresivos en contraposición a psicoterapias específicas^{11,12}. Los estudios que utilizan el aprendizaje automático también sugieren que otras variables no relacionadas con síntomas pueden contribuir a la identificación de pacientes que probablemente respondan a un determinado fármaco antidepresivo^{13,14}. Se ha resaltado la necesidad de desarrollar herramientas de apoyo a la toma de decisiones que guíen la personalización del manejo de la depresión¹⁵, y se ha planteado que estas herramientas deberían desarrollarse a través de estudios observacionales a gran escala utilizando una batería exhaustiva de medidas clínicas y de autonotificación de bajo costo.

El presente artículo tiene como objetivo describir sistemáticamente los dominios destacados que deben tenerse en cuenta en este empeño por personalizar el tratamiento de la depresión (Tabla 1). Para cada uno de estos dominios, se revisa brevemente la evidencia derivada de la investigación disponible, y se consideran los instrumentos de evaluación relevantes, prestándose especial atención a la idoneidad de su uso en la práctica clínica habitual, también en vista de su posible inclusión en la batería integral de medidas exhaustivas antes mencionadas. Se hace hincapié en las principales necesidades no cubiertas que la investigación debería abordar en este campo. Cuando la evidencia disponible permite proporcionar al profesional clínico consejos específicos que ya se pueden utilizar en la actualidad para personalizar el plan de tratamiento para un paciente individual con depresión, se destacan estos consejos.

Reconocemos que se está realizando un esfuerzo significativo para identificar marcadores biológicos que puedan ayudar a seleccionar el tratamiento para la depresión. Sin embargo, puesto que ninguno de estos marcadores está listo en la actualidad para utilizarse en la práctica clínica habitual, no los consideramos en este artículo. Por otra parte, creemos que la investigación biológica puede beneficiarse de una caracterización clínica sistemática de los pacientes con diagnóstico de depresión, ya que esto probablemente facilita la identificación de subtipos más homogéneos del síndrome.

Este artículo se enfoca en la depresión sindrómica del adulto no secundaria a otro trastorno médico ni inducida por ninguna sustancia o medicamento. No abordamos aspectos relevantes para las depresiones subumbral o la depresión sindrómica en niños,

adolescentes o ancianos. En algunas secciones del documento se consideran cuestiones relacionadas con el género y la cultura, cuando es pertinente, en vez de abordarlas en secciones específicas. La depresión perinatal se aborda en otra parte en este número de la revista¹⁶.

PERFIL SINTOMÁTICO

Los síntomas enumerados en el DSM-5 y la CIE-11 para el diagnóstico de depresión son casi idénticos^{7,8}. Los dos sistemas comparten nueve síntomas (estado de ánimo deprimido; interés o placer notablemente disminuido en las actividades; disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión; sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada; pensamientos recurrentes de muerte, o pensamientos suicidas, o tentativas o planes de suicidio; insomnio o hipersomnia; cambio significativo en el apetito o el peso; agitación o retraso psicomotor; y fatiga o pérdida de energía), mientras que uno (desesperanza sobre el futuro) aparece solo en la lista de CIE-11. En ambos sistemas, se requiere la presencia de al menos cinco de estos síntomas durante la mayor parte del día, casi todos los días, durante al menos dos semanas, y es obligatoria la aparición de un estado de ánimo deprimido o disminución del interés o del placer.

Existe cierta evidencia empírica que respalda la validez de estas listas de síntomas. De hecho, en un análisis de regresión logística¹⁷, los nueve síntomas enumerados en el DSM-5 resultaron ser predictores independientes significativos del diagnóstico de depresión, y los dos primeros síntomas de la lista tuvieron los valores predictivos positivos más altos. En un análisis más detallado¹⁸, la desesperanza sobre el futuro, el único síntoma de la CIE-11 no incluido en el DSM-5, superó aproximadamente la mitad de los síntomas del DSM-5 en la diferenciación de sujetos deprimidos y no deprimidos. Un síntoma adicional, la disminución de la motivación, tuvo mayor relevancia que casi todos los demás síntomas del DSM-5. Otros elementos, como la falta de reactividad del estado de ánimo (es decir, el estado de ánimo del individuo no logra mejorar ni siquiera temporalmente en respuesta a estímulos positivos), ira, irritabilidad, ansiedad psíquica y síntomas somáticos de ansiedad concomitantes (p. ej., cefaleas, tensión muscular), también discriminaron significativamente entre sujetos deprimidos y no deprimidos¹⁸.

De hecho, un estudio realizado utilizando un enfoque en redes¹⁹ ha informado que los síntomas centrales de la depresión incluyen “excitación simpática” (es decir, palpitaciones, temblores, sudoración) y ansiedad, además de pérdida de energía, tristeza, pérdida de interés, pérdida de placer, problemas de concentración, problemas de apetito e insomnio. Además, una revisión sistemática de estudios cualitativos de la depresión realizados en todo el mundo²⁰ mostró que algunos elementos somáticos (es decir, dolores y molestias generales, cefaleas y “problemas de corazón” como pesadez, dolor cardíaco y palpitaciones) se encuentran entre los síntomas referidos con mayor frecuencia en todo el mundo por pacientes deprimidos, aunque son un poco más frecuentes en poblaciones no occidentales.

En general, aunque las listas de síntomas depresivos que proporcionan los sistemas diagnósticos actuales están respaldadas por algunas investigaciones empíricas, también se dispone de cierta evidencia que indica que otros componentes del síndrome depresivo no están incluidos en esas listas. Entre dichos componentes, la ansiedad y las quejas somáticas son particularmente prominentes.

No es sorprendente que los síntomas incluidos en las escalas de evaluación más utilizadas para la depresión –Escala de Hamilton

Tabla 1 Dominios destacados que hay que considerar en la caracterización clínica de un paciente con diagnóstico de depresión

1. Perfil sintomático
2. Subtipos clínicos
3. Gravedad
4. Neurocognición
5. Funcionamiento y calidad de vida
6. Estadificación clínica
7. Rasgos de la personalidad
8. Antecedentes y trastornos psiquiátricos concomitantes
9. Comorbilidades físicas
10. Antecedentes familiares
11. Exposición temprana a factores ambientales
12. Exposición reciente a factores ambientales
13. Factores protectores / resiliencia
14. Esquemas cognitivos disfuncionales

para la Evaluación de la Depresión (HAM-D)²¹, Escala de Montgomery-Åsberg para la Evaluación de la Depresión (MADRS)²², Inventario de Depresión de Beck (BDI)²³, Escala del Centro de Estudios Epidemiológicos - Depresión (CES-D)²⁴, Inventario Rápido de Síntomas Depresivos (QIDS)²⁵, Inventario de Síntomas Depresivos (IDS)²⁶ y Escala de Zung para Autoevaluación de la Depresión (SDS)²⁷ – superen en número a los incluidos en las definiciones del DSM-5 y CIE-11²⁸ (Tabla 2).

Se cuenta con estudios que sugieren que la frecuencia de algunos síntomas depresivos puede ser diferente en relación con el género; siendo los ataques de ira, agresión, irritabilidad y conductas de riesgo más frecuentes en hombres que en mujeres²⁹. De hecho, se ha desarrollado una escala de evaluación autoadministrada cuyo propósito es evaluar la depresión en hombres, la Escala de Depresión Masculina (MDS)³⁰.

Contrariamente a la psicosis primaria, en el caso de la depresión no existe una agrupación de síntomas en dimensiones psicopatológicas que sea ampliamente aceptada por las comunidades clínicas y de investigación. La CIE-11 subdivide los síntomas depresivos enumerados en tres grupos (afectivos, cognitivo-conductuales y neurovegetativos), pero no proporciona ningún apoyo empírico para este agrupamiento, que solo tiene como objetivo facilitar la recolección de síntomas por parte de los profesionales clínicos³¹. Sin embargo, ha habido varios intentos de proponer y validar grupos de síntomas depresivos que puedan tener utilidad clínica.

Uher et al³² propusieron un modelo que comprende tres dimensiones basado en el análisis factorial: estado de ánimo observado (que incluye estado de ánimo depresivo y ansiedad), cognitivo (que incluye pesimismo y reducción de la actividad de interés) y neurovegetativo (que comprende problemas de sueño y apetito). Otro análisis factorial exploratorio³³ informó de un factor sintomático depresivo general, y cuatro factores adicionales que reflejan síntomas vegetativos, síntomas cognitivos (desesperanza/pensamientos suicidas), síntomas relacionados con el peso/apetito y síntomas de agitación y ansiedad. En un análisis más reciente¹¹ se

comunicaron tres agrupamientos: síntomas emocionales centrales, síntomas relativos al sueño y síntomas “atípicos” (como agitación psicomotriz, lentitud psicomotriz, pensamientos suicidas, hipocondría y reducción de la libido).

Se ha intentado relacionar los síntomas depresivos individuales o los grupos de síntomas con una respuesta preferente a diversos fármacos antidepresivos o medicación antidepresiva vs. psicoterapias específicas.

En general se ha visto que la medicación antidepresiva es más eficaz para tratar síntomas emocionales y del sueño centrales que los síntomas “atípicos” definidos anteriormente¹¹, siendo la duloxetina en dosis altas superior al escitalopram en el tratamiento de síntomas emocionales y “atípicos”¹¹. Una puntuación de al menos 7 en el factor de ansiedad/somatización de la HAM-D se ha asociado con una peor respuesta a la medicación antidepresiva en general³⁴, pero se ha visto que la venlafaxina es superior a la fluoxetina en pacientes deprimidos con una puntuación de ansiedad psíquica en HAM-D de al menos 2³⁵. Un grupo de síntomas de actividad de interés que incluye poco interés, actividad reducida, indecisión y falta de placer, se ha asociado con una menor respuesta a la medicación antidepresiva, sin diferencias significativas entre la respuesta al citalopram y la nortriptilina³⁶.

Se ha observado que síntomas relacionados con el estado de ánimo y cognitivos mejoran más con escitalopram que con nortriptilina, mientras que los síntomas neurovegetativos mostraron el patrón opuesto³⁷. Se ha notificado que trazodona, mirtazapina y agomelatina son particularmente eficaces en parámetros subjetivos y objetivos del sueño³⁸. En un metaanálisis de datos de pacientes individuales se vio que cinco apartados de la HAM-D (estado de ánimo deprimido, sentimientos de culpa, pensamientos suicidas, ansiedad psíquica y síntomas somáticos generales) mostraron mayores mejoras con la medicación antidepresiva que con la psicoterapia cognitivo conductual¹².

En general, algunos datos parecen respaldar la noción de que el perfil sintomático, más allá del diagnóstico de depresión, puede

Tabla 2 Componentes principales del síndrome depresivo y su cobertura en los sistemas diagnósticos y escalas de evaluación

	CIE-11	DSM-5	HAM-D	MADRS	BDI	SDQ	QIDS	CES-D
1. Estado de ánimo deprimido	+	+	+	+	+	+	+	+
2. Disminución del interés o el placer en actividades	+	+	+	+	+	+	+	+
3. Menos capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión	+	+	+	+	+	+	+	+
4. Sentimientos de inutilidad o culpa	+	+	+	+	+	+	+	+
5. Pensamientos, tentativas o planes de suicidio	+	+	+	+	+	+	+	+
6. Insomnio o hipersomnia	+	+	+	+	+	+	+	+
7. Cambio del apetito o el peso	+	+	+	+	+	+	+	+
8. Agitación o retraso psicomotor	+	+	+	+	+	+	+	+
9. Fatiga o pérdida de energía	+	+	+	+	+	+	+	+
10. Desesperanza sobre el futuro	+	–	+	+	+	+	+	+
11. Ansiedad	–	–	+	+	–	+	–	+
12. Irritabilidad	–	–	+	–	+	+	–	–
13. Manifestaciones somáticas	–	–	+	–	+	+	–	–
14. Ira	–	–	–	–	–	+	–	–
15. Falta de reactividad afectiva	–	–	–	–	–	+	–	+

HAM-D, Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión; MADRS, Escala de Montgomery-Åsberg para la Evaluación de la Depresión; BDI, Inventario de Depresión de Beck; SDQ, Cuestionario de Síntomas de Depresión; QIDS, Inventario Rápido de Síntomas Depresivos; CES-D, Centro para Estudios Epidemiológicos - Depresión.

tener utilidad para predecir la respuesta a antidepresivos específicos o a medicación antidepresiva vs. psicoterapias específicas. Sin embargo, estos datos por el momento son preliminares. Los ensayos clínicos individuales se han centrado habitualmente en la equivalencia más que en las diferencias entre los diversos tratamientos, y apenas están empezando a surgir análisis secundarios de bases de datos que utilizan técnicas innovadoras^{11,12}.

Gran parte de la evidencia derivada de la investigación, hasta la fecha, se ha obtenido utilizando la HAM-D, pero se ha cuestionado que esta escala de evaluación (originalmente desarrollada para evaluar pacientes hospitalizados con depresión grave) sea adecuada para poblaciones de pacientes ambulatorios³². Se necesita una herramienta que abarque toda la gama de síntomas depresivos, más allá de las listas proporcionadas por los sistemas diagnósticos actuales, y que indague la presencia de estos síntomas mediante múltiples preguntas. Debe fomentarse la identificación de grupos significativos de síntomas, de nuevo, más allá de las listas del DSM-5 y CIE-11.

Se debería identificar como una prioridad de investigación la exploración de las relaciones de síntomas individuales o grupos validados de síntomas con la respuesta a diferentes tratamientos para la depresión, lo que requiere grandes muestras de pacientes (es decir, combinar resultados de diferentes estudios utilizando los mismos instrumentos de evaluación) y enfoques innovadores para el análisis de datos^{15,39,40}.

Los cuestionarios autoadministrados pueden ser más adecuados que la HAM-D para su uso en la práctica clínica habitual y para su inclusión en las herramientas de apoyo a la toma de decisiones. Un buen ejemplo es el Cuestionario de Síntomas de Depresión (SDQ)⁴¹, un instrumento validado de 44 apartados que abarca la ansiedad, varios síntomas somáticos, ataques de ira, irritabilidad y falta de reactividad del estado de ánimo, además de los síntomas depresivos enumerados en el DSM-5 y CIE-11. El análisis factorial ha llevado a la identificación de cinco subescalas de esta herramienta: la primera incluye el estado de ánimo bajo, lasitud y deterioro cognitivo; la segunda, ansiedad, agitación, irritabilidad e ira; la tercera, elementos relacionados con el suicidio; la cuarta, problemas de sueño; y la quinta, cambios en el apetito y el peso⁴¹.

La evaluación de las tendencias suicidas es una parte integral de la evaluación de un paciente con diagnóstico de depresión, tanto en investigación como en entornos clínicos. Un metaanálisis de 57 estudios de más de 23.000 pacientes con depresión mostró una tasa de intentos de suicidio en el curso de la vida del 31%⁴². Los pensamientos suicidas y las tentativas de suicidio se encuentran entre los factores predictivos más potentes de suicidio consumado⁴³, aunque no es elevado el valor predictivo positivo de ningún factor de riesgo ni algoritmo de riesgo. Para la evaluación del riesgo de suicidio, la Escala de Columbia para la Evaluación de la Gravedad de Suicidio (C-SSRS)⁴⁴ es una herramienta validada que requiere capacitación específica. El Autoinforme Conciso del Seguimiento de Riesgos para la Salud (CHRT-SR)⁴⁵, de 7 elementos, es una alternativa posiblemente más adecuada para su uso en la práctica clínica habitual.

Todos los pacientes que presenten depresión deben someterse a pruebas de detección de trastorno bipolar. Hay dos instrumentos de autoinforme de detección que pueden considerarse para su uso en la práctica clínica, el Cuestionario de Trastornos del Estado de Ánimo (MDQ)⁴⁶ y el Cuestionario de Fluctuaciones del Estado de Ánimo (MSQ)⁴⁷, con una capacidad discriminatoria alta y comparable.

SUBTIPOS CLÍNICOS

Se ha propuesto y debatido, durante muchas décadas, la existencia de subtipos clínicos. Desde hace mucho tiempo, los profesionales clínicos han admitido la noción de que hay dos subtipos centrales: el melancólico/endógeno/vital/autónomo frente al no melancólico/reactivo/neurótico/situacional. El punto de vista tradicional ha sido que las primeras depresiones surgen de perturbaciones biológicas, mientras que las segundas están vinculadas a factores situacionales, a menudo en el contexto de la patología de la personalidad. Aunque este punto de vista se ha descartado principalmente en la era posterior al DSM-III, los sistemas de diagnóstico han conservado el subtipo melancólico de depresión.

A lo largo de los años se han propuesto varias definiciones de melancolía⁴⁸. Algunas se han basado únicamente en la presencia de síntomas específicos, como anhedonia generalizada y enlentecimiento psicomotor. Otras se han centrado en una combinación de la presencia de síntomas característicos y la ausencia de rasgos que se cree caracterizan la depresión neurótica, como eventos precipitantes y trastornos de la personalidad. Ninguna definición ha surgido como más fiable o válida que las demás.

El DSM-5⁷ define el especificador “con rasgos melancólicos” por la presencia de pérdida de placer en todas o casi todas las actividades, o falta de reactividad a estímulos generalmente placenteros, además de al menos tres de los siguientes: una calidad distintiva del estado de ánimo depresivo (caracterizado por un profundo abatimiento, desesperación y/o mal humor, o por falta de ánimo), empeoramiento de la depresión en la mañana, despertar temprano en la mañana, agitación o retraso psicomotor marcados, anorexia o pérdida de peso significativa, y sentimiento de culpa excesiva o inapropiada. La definición de la CIE-11⁸ es similar, pero no incluye las características distintivas del estado de ánimo deprimido y el sentimiento de culpa excesiva o inapropiada.

El Índice de Prototipo de Melancolía de Sidney, evaluado por el profesional clínico, ayuda a distinguir entre depresión melancólica y no melancólica; y tiene valores predictivos positivos y negativos de 0,90 y 0,88, respectivamente⁴⁹. El enfoque actual del DSM-5 y la CIE-11 al considerar la melancolía como un especificador del diagnóstico de depresión en lugar de una entidad nosológica distinta parece estar respaldado por la observación de que, en varios pacientes con depresión recurrente, algunos episodios son melancólicos y otros no⁵⁰.

La evidencia sobre la validez del tratamiento del subtipo melancólico de depresión no es sólida. Estos subtipos han resultado más útiles para predecir la falta de respuesta al placebo que la respuesta a la medicación activa⁵¹. Las primeras investigaciones sugirieron que los pacientes con melancolía respondían peor a la psicoterapia⁵². Sin embargo, algunas investigaciones más recientes no han logrado demostrar que el subtipo melancólico prediga o modere la respuesta a la psicoterapia cognitivo conductual⁵³. Algunos estudios han sugerido que los pacientes con melancolía responden mejor a los antidepresivos tricíclicos que a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y son particularmente sensibles a la terapia electroconvulsiva^{54,55}, pero la primera respuesta diferencial no se ha confirmado de manera consistente⁵⁶.

Entre las guías de tratamiento, solo las del Real Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda⁵⁷ y de la Asociación de Psiquiatría Americana⁶ hacen recomendaciones calificadas de que las intervenciones biológicas pueden ser superiores contra la melancolía. En general, existe una clara desconexión entre

el rico historial de descripciones de este subtipo de depresión y los estudios publicados sobre el tratamiento empírico moderno basado en criterios de diagnóstico oficiales. Abordar esta desconexión representa una clara necesidad no cubierta de gran relevancia clínica.

Un segundo subtipo ampliamente aceptado es la depresión psicótica, definida por la presencia de delirios o alucinaciones durante el episodio depresivo, y la falta de persistencia de síntomas psicóticos fuera del período de depresión. En pacientes con episodios recurrentes de depresión, las características psicóticas tienden a recurrir, pero hay varios pacientes con depresión recurrente en los que algunos episodios son psicóticos y otros no⁵⁸, lo que nuevamente respalda el enfoque del DSM-5 y la CIE-11 de considerar las manifestaciones psicóticas como un especificador del diagnóstico de depresión en lugar de considerar la depresión psicótica como una entidad nosológica distinta.

Las características psicóticas en pacientes deprimidos se asocian con un aumento de las tendencias suicidas, particularmente durante el episodio agudo, un aumento de la mortalidad por causas físicas y un peor pronóstico⁵⁸. Una revisión de la Biblioteca Cochrane concluyó que el tratamiento combinado con un antidepresivo y un antipsicótico es superior a la monoterapia con un agente solo o placebo en la depresión psicótica⁵⁹, y esta noción es actualmente una noción ampliamente compartida.

Debido a estas implicaciones para el tratamiento, es importante que los profesionales clínicos reconozcan los síntomas psicóticos en pacientes deprimidos. En entornos de investigación, estos síntomas se evalúan mediante entrevistas semiestructuradas como la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-5 (SCID-5)⁶⁰. La subescala de psicosis del Cuestionario de Evaluación Diagnóstica Psiquiátrica (PDSQ)⁶¹ autoadministrado puede ser una alternativa adecuada en contextos clínicos. Según se resaltó en la CIE-11⁸, no siempre están claros los límites entre síntomas psicóticos y cavilaciones depresivas persistentes o preocupaciones sostenidas.

Otro subtipo de depresión, introducido por primera vez en el DSM-5 pero no incluido en la CIE-11, es la depresión mixta. Este subtipo se ha definido de diversas maneras en la literatura⁶². El DSM-5 requiere la presencia de por lo menos tres síntomas maníacos/hipomaníacos de una lista de siete (ánimo exaltado y efusivo; autoestima inflada o grandiosidad; más locuacidad de la habitual o presión para seguir hablando; fuga de ideas o pensamientos acelerados; aumento de la energía o de la actividad dirigida a objetivos; aumento de la participación en actividades de riesgo; y disminución de la necesidad de sueño). Esta definición ha sido criticada debido a que no incluye características que se han considerado típicas de la depresión mixta, como la agitación psicomotora, la irritabilidad y la tendencia a la distracción⁶³.

La presencia de síntomas maníacos/hipomaníacos durante un episodio depresivo se asocia con una tasa más elevada de ansiedad y trastornos por consumo de sustancias, mayor tendencia suicida, mayor deterioro funcional, antecedentes familiares más frecuentes de trastorno bipolar, y peor respuesta al tratamiento⁶². Se ha sugerido que los pacientes con características mixtas que son tratados con antidepresivos deben ser controlados de cerca porque tienen mayor riesgo de aparición de activación, hipomanía y tendencias suicidas⁶⁴. Un panel de expertos investigadores de trastornos del estado de ánimo, aunque reconociendo el número limitado de estudios diseñados prospectivamente para la depresión con características mixtas, recomendó la medicación antipsicótica atípica como tratamiento de primera línea⁶⁵.

La medida administrada por el profesional clínico más comúnmente utilizada para evaluar los síntomas maníacos/hipomaníacos en pacientes deprimidos es la Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS)⁶⁶. Se ha diseñado específicamente un cuestionario de autoinforme, el CUDOS-M⁶⁷, para evaluar el especificador de características mixtas del DSM-5 para el diagnóstico de depresión.

Se ha introducido el subtipo de depresión ansiosa en el DSM-5 a través del especificador “con angustia ansiosa “y también está presente en la CIE-11 (“con síntomas prominentes de ansiedad”). El especificador del DSM-5 requiere la presencia de al menos dos de una lista de cinco síntomas (sentirse nervioso o tenso, sentirse inusualmente inquieto, dificultad para concentrarse a causa de preocupaciones, temor de que algo terrible pueda ocurrir, sensación de pérdida del control de sí mismo por el individuo).

Los pacientes con depresión ansiosa se caracterizan por niveles más altos de pensamientos suicidas, peor funcionamiento, peor calidad de vida relacionada con la salud y más cronicidad⁶⁸. Se ha comunicado que la ansiedad concurrente es un factor predictor de una mala respuesta al tratamiento con antidepresivos en general³³ o a antidepresivos específicos⁶⁹, pero estos hallazgos no se aplican necesariamente a la depresión ansiosa como se define en el DSM-5 y CIE-11, porque definiciones alternativas de este subtipo de depresión muestran solo modestos niveles de concordancia⁷⁰. Se ha diseñado específicamente un cuestionario de autoinforme, el CUDOS-A⁷¹, para evaluar el especificador de angustia ansiosa del DSM-5.

El concepto de depresión atípica ganó prominencia en la década de 1980, cuando un grupo de la Universidad de Columbia ofreció criterios específicos centrados en la reactividad del estado de ánimo, la sensibilidad al rechazo, la anergia extrema y las características vegetativas inversas de aumento del apetito y aumento del sueño⁷². En ensayos de tratamiento controlados, encontraron que los pacientes que encajaban en este subtipo respondían mejor a los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) que a los antidepresivos tricíclicos⁷². Con base en su investigación, la depresión atípica, subtipo de la depresión, entró en el DSM-IV y se mantuvo en el DSM-5.

Sin embargo, los IMAO ya no se utilizan ampliamente y no se dispone de evidencia de que los pacientes con depresión atípica respondan mejor a los IMAO que a los medicamentos de nueva generación⁷³. Además, un metaanálisis reciente encontró que la depresión atípica no predecía ni moderaba la respuesta a la terapia cognitivo conductual ni a la medicación antidepresiva⁵³. De hecho, este especificador no está incluido en la CIE-11.

El subtipo de depresión estacional se basa en el patrón de episodios depresivos en el curso de la vida. El patrón más común es el de inicio en otoño/invierno, con resolución en primavera/verano. Los síntomas característicos de la depresión invernal son hipersomnia, hiperfagia y ansia de carbohidratos⁷. De acuerdo con la hipótesis de que la depresión estacional es el resultado de una reducción de las horas de luz diurnas, algunos estudios epidemiológicos han encontrado que las tasas de prevalencia aumentan en las latitudes del norte, aunque los resultados han sido ambivalentes⁷⁴.

La terapia con luz brillante es un tratamiento eficaz para la depresión estacional sintomática⁷⁵. El patrón recurrente de este subtipo de depresión brinda una oportunidad única para analizar estrategias preventivas. Tres revisiones de la Biblioteca Cochrane concluyeron que el bupropión de acción prolongada es eficaz para prevenir la recurrencia estacional, mientras que la evidencia es

insuficiente para recomendar psicoterapia o fototerapia como intervenciones preventivas⁷⁶⁻⁷⁸. La escala de evaluación más utilizada para la depresión estacional, el Cuestionario de Evaluación del Patrón Estacional⁷⁹, ha sido criticada por ser demasiado inclusiva. El Cuestionario de Salud Estacional al parecer es un instrumento de evaluación más válido⁸⁰.

En general, las guías de tratamiento no identifican, o son ambiguas al recomendar tratamientos preferidos de primera línea para la mayoría de los subtipos de depresión, aunque hay algunas excepciones importantes. La Asociación de Psiquiatría Americana⁶, el Real Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda⁵⁷, y la Red Canadiense de Tratamientos del Estado de Ánimo y Ansiedad (CANMAT)³⁸, recomiendan medicamentos combinados antidepresivos y antipsicóticos o terapia electroconvulsiva como tratamientos de primera línea para la depresión psicótica. La Guía del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) del Reino Unido⁵ explícitamente afirma que los profesionales clínicos no deben variar las estrategias de tratamiento según el subtipo de depresión, aunque en otras partes especifican que debe considerarse el aumento con un antipsicótico en pacientes con síntomas psicóticos. Las guías de Australia y Nueva Zelanda, así como las americanas, indican que las intervenciones biológicas pueden ser preferibles para la melancolía, y que la fototerapia es un tratamiento de primera línea para la depresión invernal, aunque la medicación antidepresiva también es eficaz^{6,57}.

Pocas investigaciones han examinado el impacto de los subtipos clínicos de depresión en la toma de decisiones sobre el tratamiento en la práctica clínica habitual. Una encuesta de los factores que influyen en la elección del tratamiento farmacológico por parte de los psiquiatras mostró que las características melancólicas y atípicas rara vez eran la base para seleccionar un medicamento sobre otro, y que la ansiedad era la característica más comúnmente aceptada para seleccionar una medicación específica⁸¹. Sin embargo, este estudio se limitó a la cuestión de cómo se seleccionan los medicamentos, y no evaluó otros tipos de toma de decisiones de tratamiento, como la derivación a psicoterapia, terapia electroconvulsiva o fototerapia.

En conclusión, se han identificado varios subtipos de depresión. El más relevante clínicamente de estos subtipos es la depresión psicótica, pues hay evidencia consistente de que requiere un enfoque terapéutico específico. El subtipo melancólico conserva su atractivo clínico, pero la evidencia que respalda su respuesta diferencial al tratamiento no es consistente. Las implicaciones terapéuticas de los subtipos ansioso y mixto de depresión siguen sin haberse estudiado lo suficiente, mientras que el subtipo atípico parece tener menos relevancia clínica hoy que hace algunas décadas. En general, esta es un área de investigación que requiere una atención más sistemática como parte del esfuerzo actual para personalizar el manejo de la depresión.

GRAVEDAD

Aunque la investigación no ha sido completamente consistente, la gravedad de la depresión se ha asociado con la calidad de vida relacionada con la salud, el deterioro funcional, las tendencias suicidas, la evolución longitudinal y la respuesta al tratamiento⁸². No se dispone de biomarcadores de depresión que caractericen la gravedad del trastorno. En consecuencia, investigadores y profesionales clínicos basan sus evaluaciones de gra-

vedad en las manifestaciones clínicas del trastorno. Casi todas las investigaciones sobre la gravedad se basan en las escalas de síntomas de depresión.

En el DSM-5⁷, la depresión se clasifica como leve, moderada o grave según el número de síntomas, el nivel de angustia causado por la intensidad de los síntomas, y el grado de deterioro del funcionamiento social y ocupacional. La definición de deterioro funcional se limita al funcionamiento social u ocupacional y no incluye otras áreas de funcionamiento potencialmente importantes, como el cuidado personal, la crianza de los hijos o el rendimiento escolar. La depresión leve se especifica cuando “hay pocos síntomas, si es que hay alguno, que excedan los requeridos para establecer el diagnóstico, la intensidad de los síntomas es angustiante pero manejable, y los síntomas resultan en un deterioro menor en el funcionamiento social u ocupacional”. La depresión grave se especifica cuando “el número de síntomas es sustancialmente superior al requerido para hacer el diagnóstico, la intensidad de los síntomas es seriamente angustiante e inmanejable, y los síntomas interfieren notablemente en el funcionamiento social y ocupacional”. El DSM-5 no define explícitamente la depresión moderada salvo para afirmar que el número de síntomas, su intensidad y/o el deterioro funcional son entre leves y graves.

La descripción de la depresión leve, moderada y grave en la CIE-11 es más detallada⁸. La depresión leve requiere que ninguno de los síntomas sea intenso, y que haya alguna dificultad en áreas de funcionamiento personal, familiar, social, educativo, ocupacional u otras áreas importantes. La depresión moderada se define por una intensidad notable de varios síntomas o un gran número de síntomas menos graves, y una considerable dificultad para el funcionamiento. La depresión grave requiere que muchos o la mayoría de los síntomas estén presentes en grado notable o algunos síntomas en un grado intenso, y que exista una incapacidad completa o casi completa para funcionar en algún dominio. Al igual que con el DSM-5, hay problemas potenciales con la lógica de estas definiciones. Por ejemplo, ¿cómo deberíamos clasificar a un paciente con síntomas de intensidad moderada que no puede trabajar? Tal paciente cumpliría el umbral de deterioro para la depresión grave, pero no el umbral sintomático.

A pesar de los problemas potenciales en la aplicación de las definiciones del DSM-5 y la CIE-11, ambos tienen un atractivo más intuitivo para los profesionales clínicos que la clasificación de gravedad basada en escalas de síntomas de depresión, porque consideran que el grado de deterioro es de igual importancia al nivel de los síntomas. Sin embargo, casi no hay investigaciones sobre las definiciones de DSM y CIE. También es digno de mención que ni el DSM-5 ni la CIE-11 consideran las tendencias suicidas en sus definiciones de gravedad. Esto contrasta con muchas enfermedades físicas, en las que la gravedad se refiere a la probabilidad de mortalidad inminente o distal, o al pronóstico o evolución futura.

Las definiciones de gravedad de la depresión según el DSM y la CIE no se han utilizado en los estudios de tratamiento. En casi todos estos estudios, la gravedad se evaluó mediante la puntuación total en una escala de clasificación de síntomas, normalmente la HAM-D o la MADRS. Es de destacar que la suma de las puntuaciones de los elementos para obtener una puntuación total como medida de la gravedad general de la depresión supone que todos los síntomas son indicadores iguales de gravedad, una suposición que no está respaldada empíricamente.

De acuerdo con las guías de tratamiento actuales, la gravedad de la depresión es un aspecto importante a considerar en la toma

de decisiones sobre el tratamiento. Por ejemplo, la guía NICE⁵ no recomienda el uso de medicación antidepresiva como opción de tratamiento inicial para la depresión leve, mientras que lo recomienda, junto con psicoterapias que tienen apoyo empírico, para tratar la depresión moderada y grave. La tercera edición de las guías de la Asociación de Psiquiatría Americana⁶ recomienda psicoterapia o farmacoterapia para el tratamiento de la depresión leve y moderada, y farmacoterapia (con o sin psicoterapia) para la depresión grave.

Para que los profesionales clínicos se apeguen a las guías de tratamiento y basen la selección del tratamiento inicial en la gravedad de la depresión, es importante contar con un método consistente para determinar la gravedad. Con base en una revisión de la evidencia disponible, se han sugerido los siguientes rangos de gravedad para la HAM-D de 17 apartados: 0-7 para ausencia de depresión, 8-16 para depresión leve, 17-23 para depresión moderada, y >24 para depresión grave⁸².

Sin embargo, una escala de evaluación como la HAM-D de 17 apartados requiere demasiado tiempo para administrarse para que su uso sea adecuado en la práctica clínica habitual. Una versión de esta escala de 6 apartados, que pretende evaluar las características centrales de la depresión, ha resultado ser superior a la escala completa para detectar diferencias entre fármaco activo y placebo⁸³. Esta versión de la escala podría ser más adecuada para uso clínico. Sin embargo, no se han establecido puntajes de corte para delimitar categorías de gravedad en esta versión.

En la práctica clínica, es más probable que se utilicen cuestionarios autoadministrados para cuantificar la gravedad de los síntomas depresivos. Las escalas autonotificadas que evalúan los síntomas de depresión y que están disponibles para uso clínico de forma gratuita son la Escala de Resultados de Depresión Clínicamente Útiles (CUDOS)⁸⁴, el QIDS²⁴, el Cuestionario de Salud del Paciente-9 (PHQ-9)⁸⁵ y el Formato Breve de Depresión de PROMIS de 8 apartados (www.dsm5.org). Sin embargo, hay una marcada disparidad entre estas herramientas en la clasificación de pacientes con depresión por grupos de gravedad, lo que dificulta su uso para guiar la selección del tratamiento⁸⁶.

Así que, en general, aunque las guías de tratamiento resaltan la gravedad de la depresión como una consideración clave en la toma de decisiones sobre el tratamiento, no hay consenso sobre cómo debería evaluarse esta gravedad en la práctica clínica habitual. Llegar a este acuerdo representa en la actualidad una necesidad importante no cubierta.

Hace aproximadamente una década, dos análisis de la base de datos de la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos encontraron que las diferencias entre fármaco y placebo eran mayores en los ensayos de antidepresivos con gravedad inicial media más alta en el HAM-D, mientras que las diferencias en los estudios con puntuaciones iniciales medias más bajas fueron moderadas y clínicamente no significativas^{87,88}. Más recientemente, los análisis agrupados a gran escala de datos a nivel de pacientes de estudios publicados y no publicados han mostrado que los antidepresivos son efectivos en un rango de gravedad^{9,89}. Sin embargo, estos estudios no incluyen pacientes en todo el rango de gravedad de los síntomas, porque requieren una puntuación mínima en una escala de gravedad de síntomas para ingresar al estudio. En consecuencia, no se ha establecido el límite inferior de gravedad de los síntomas asociados con la eficacia de los antidepresivos. No obstante, en la actualidad, es razonable concluir que la eficacia de los antidepresivos no se limita al pequeño grupo de pacientes con puntuación más alta en las escalas de gravedad de síntomas.

En relación con el impacto de la gravedad sobre la eficacia de las psicoterapias para la depresión, un metaanálisis de 132 estudios controlados de diversos tipos de psicoterapia reveló que las puntuaciones de síntomas iniciales medias más altas no predecían una respuesta más pobre¹⁰. En fecha más reciente, en un metaanálisis de datos de pacientes individuales⁹⁰ de datos agrupados de 16 estudios se compararon antidepresivos y terapia cognitivo conductual: la gravedad no se asoció con el resultado del tratamiento diferencial.

Los resultados de estos análisis más recientes no son, por tanto, consistentes con la tradición clínica y las pautas de tratamiento actuales que recomiendan la medicación como tratamiento de primera línea para la depresión grave. Sin embargo, la interpretación de estos datos debe ser moderada por el reconocimiento de que los estudios a menudo truncan el rango de gravedad incluido. Un mayor número de estudios de psicoterapia que de farmacoterapia de la depresión limitan el rango superior de gravedad⁹¹. Por consiguiente, es posible que los pacientes con depresión más grave no hayan sido incluidos en al menos algunos estudios controlados de tratamiento con psicoterapia. Asimismo, los estudios anteriores se basan en escalas que evalúan la gravedad de los síntomas sin tener en cuenta el grado de deterioro funcional.

El uso de escalas que evalúan la gravedad de los síntomas para controlar el curso del tratamiento está respaldado por investigaciones que demuestran que la medición del resultado en la práctica clínica da lugar a un mejor resultado^{92,93}. Sin embargo, sigue siendo incierto en la actualidad qué escalas deben utilizarse en la práctica clínica habitual para este propósito. Por razones prácticas, los cuestionarios autoadministrados pueden ser los más adecuados.

NEUROCOGNICIÓN

Los déficits cognitivos son una dimensión central del síndrome depresivo y se han identificado en poblaciones de pacientes con primer episodio y episodios múltiples⁹⁴. Pueden anteceder al diagnóstico formal de depresión y persistir durante estados "asintomáticos"⁹⁵. Su magnitud (es decir, expresada como tamaño del efecto) varía de pequeña a grande y es clínicamente relevante⁹⁶. Además, se ha demostrado empíricamente que un grado significativo de deterioro psicosocial y reducción de la productividad laboral en adultos con depresión está mediado directamente por el deterioro cognitivo⁹⁷.

La neurocognición puede dividirse en funciones ejecutivas, atención/concentración, aprendizaje/memoria, y velocidad de procesamiento⁹⁸. Las funciones ejecutivas pueden subdividirse además en planificación, iniciación, secuenciación, seguimiento e inhibición de pensamientos, estados de ánimo y comportamiento⁹⁹.

La evidencia replicada indica que los déficits cognitivos pueden ser progresivos en pacientes con depresión, especialmente en el subdominio de aprendizaje/memoria¹⁰⁰. Esta observación es compatible con un conjunto diferente de evidencia que documenta la reducción volumétrica de los sustratos de la memoria (por ejemplo, el hipocampo) en adultos con depresión¹⁰¹. Desde el punto de vista conceptual, la progresión de los déficits cognitivos en subpoblaciones de pacientes puede proporcionar un modelo explicativo de la respuesta atenuada a los antidepresivos en cohortes de adultos con depresión más tardía en la trayectoria de la enfermedad¹⁰².

La prevalencia, la persistencia, así como el efecto mediador de los déficits cognitivos sobre la calidad de vida, la función psicosocial y laboral, así como la respuesta al tratamiento, sugiere la necesidad de un cribado y medición sistemáticos de la neurocognición en adultos que presentan síntomas depresivos clínicamente relevantes. La falta de una correlación significativa entre el funcionamiento cognitivo automedido y objetivamente medido en la depresión indica que basarse exclusivamente en las funciones cognitivas autonotificadas no caracterizará suficientemente la magnitud y complejidad de las alteraciones cognitivas en los individuos afectados⁹⁸.

Los instrumentos de evaluación convencionales de los síntomas depresivos –como PHQ-9 y QIDS– se basan en la autonotificación del paciente, contienen relativamente pocos apartados que evalúen la cognición y, lo que es más importante, no captan por completo las manifestaciones ecológicas de la cognición en la vida cotidiana de un individuo afectado. En consecuencia, se recomienda que a los adultos con depresión se les pregunte específicamente sobre la presentación de déficits cognitivos y su impacto en su calidad de vida y funcionamiento psicosocial/laboral. También se sugiere complementar la evaluación clínica con una medida objetiva validada, fiable y sensible, adecuada para su uso en la práctica habitual¹⁰³.

La mayoría de las herramientas de evaluación cognitiva requieren demasiado tiempo para su uso clínico y muchas precisan interpretación profesional, a menudo con un costo. La herramienta integrada THINC (THINC-it) es un instrumento con propiedades psicométricas satisfactorias cuya administración es factible en la práctica habitual¹⁰⁴. Se ha validado como herramienta de detección del deterioro cognitivo en la depresión y como medida para detectar cambios en la cognición con el tratamiento. Evalúa funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento de la información, atención/concentración, aprendizaje/memoria, así como funciones cognitivas autonotificadas. Es gratuita y descargable en un dispositivo inteligente, y tarda aproximadamente de 5 a 8 minutos en completarse.

La presencia de deterioro cognitivo en un paciente con depresión tiene implicaciones significativas para la formulación del plan de manejo. Se deben suspender los fármacos psicotropos que se sabe que interfieren con las funciones cognitivas. Estos incluyen antidepresivos con actividad anticolinérgica (p. ej., antidepresivos tricíclicos), antipsicóticos con propiedades antihistamínicas significativas y benzodiazepinas⁹⁸. Además, deben evitarse las sustancias recreativas (p. ej., cannabis) que interfieren con la cognición. También se esperaría que mejorar la calidad del sueño mejore las funciones cognitivas en pacientes deprimidos. El tratamiento de estados comórbidos tanto psiquiátricos (p. ej., abuso de alcohol) como médicos (p. ej., diabetes mellitus, obesidad), debe priorizarse como parte de un enfoque de “conservación cognitiva” para el manejo de la depresión¹⁰⁵.

Hasta ahora, los tratamientos que se dirigen específicamente al funcionamiento cognitivo en la depresión no se han evaluado suficientemente. Se ha descubierto que la corrección cognitiva mejora la capacidad de atención en adultos con depresión, pero está por documentarse su beneficio en otros dominios del funcionamiento cognitivo^{6,107}. El ejercicio aeróbico parece prometedor para preservar y mejorar las funciones cognitivas en adultos con deterioro cognitivo relacionado con la edad, pero su eficacia para mejorar la cognición en adultos con depresión sigue siendo solo una hipótesis evaluable¹⁰⁸. La neuroestimulación (p. ej., estimulación magnética transcraneal repetitiva) también puede mejorar los subdominios de

la cognición en personas con depresión independientemente de los síntomas del estado de ánimo¹⁰⁹.

La evidencia disponible sugiere que los antidepresivos vortioxetina y duloxetina pueden tener efectos directos e independientes sobre las funciones cognitivas. Se ha informado que la vortioxetina mejora las funciones ejecutivas, atención, aprendizaje/memoria y velocidad de procesamiento¹¹⁰, mientras que se ha visto que la duloxetina tiene un impacto favorable en el aprendizaje/memoria¹¹¹. Los psicoestimulantes, los agentes antiinflamatorios y posiblemente la ketamina pueden ser pro-cognitivos en individuos seleccionados⁹⁸.

Las nuevas tecnologías, como la evaluación ecológica momentánea, pueden ayudar en la evaluación de la neurocognición en pacientes con depresión, al proporcionar una caracterización más precisa de las capacidades cognitivas de un individuo en tiempo real en diferentes entornos¹¹².

FUNCIONAMIENTO Y CALIDAD DE VIDA

Al definir el síndrome depresivo, los sistemas de clasificación van más allá de los síntomas y requieren que estos síntomas “causen angustia o deterioro clínicamente significativo en áreas sociales, ocupacionales u otras áreas importantes de funcionamiento” (DSM-5)⁷ o que “origenen un deterioro significativo a nivel familiar, social, educativo, ocupacional u otras áreas importantes de funcionamiento” (CIE-11)⁸.

Puesto que estos aspectos funcionales no están bien definidos, el clínico queda con la duda de cómo evaluarlos. Un estudio en atención primaria en el que se pidió a los médicos que incluyeran a pacientes con depresión mayor, mostró que un 95% de los pacientes incluidos tenía, según se solicitó, por lo menos cinco de los nueve síntomas depresivos del DSM, pero que sólo el 72% cumplía el criterio de deterioro, aunque fuera moderado, en el funcionamiento ocupacional, social o familiar¹¹³. Por consiguiente, la evaluación apropiada del funcionamiento podría mejorar la precisión diagnóstica.

El creciente interés en el funcionamiento y en la calidad de vida (QOL) va de la mano con el énfasis reciente en la toma de decisiones compartida, donde paciente y médico deben ponerse de acuerdo en los objetivos del tratamiento. De hecho, en la depresión, las principales expectativas del paciente son la restauración de las emociones positivas, el funcionamiento y el sentido de la vida, más que el mero alivio de los síntomas, lejos de lo que se suele evaluar en los ensayos controlados aleatorizados^{114,115}.

Se han propuesto numerosas escalas y cuestionarios para la evaluación del funcionamiento y la QOL (se han publicado más de mil escalas de QOL), pero rara vez son utilizadas por los profesionales clínicos. Por lo general son demasiado exhaustivos y, por tanto, solo adecuados para uso en entornos de investigación, o son una combinación de síntomas y funcionamiento, o contienen algunos elementos o subescalas (es decir, autocuidado, movilidad) que le confiere utilidad en una población de pacientes muy grave pero no en la mayoría de los pacientes ambulatorios.

Otro problema es que algunas escalas dificultan la diferenciación entre deterioro funcional causado por el trastorno depresivo y los problemas que causan o mantienen el trastorno: por ejemplo, deterioro en el funcionamiento ocupacional causado por el estado de ánimo depresivo *versus* dificultades y conflictos en el trabajo que conducen a mantener el estado de ánimo depresivo.

El concepto QOL es incluso más confuso. La literatura relevante diferencia entre QOL objetiva y subjetiva¹¹⁶. La QOL objetiva

designa una estrategia funcionalista: la capacidad para desempeñar roles que se consideran normales para las personas (es decir, laboral, social y vida familiar) que tienen como objetivo un nivel óptimo de funcionamiento definido externamente por la sociedad. La QOL subjetiva se refiere a un enfoque basado en necesidades: la habilidad y capacidad para satisfacer las propias necesidades (físicas, emocionales o sociales), que implica una valoración cognitivo-emocional personal y media entre índices objetivos (condiciones de vida, síntomas y efectos secundarios) y expectativas y aspiraciones personales¹¹⁷.

Este último se acerca al concepto de “satisfacción con la vida”, que está influenciado por el exceso de afecto negativo y la falta de afecto positivo en la depresión¹¹⁷. La satisfacción con la propia vida implica una satisfacción y/o aceptación de las circunstancias de la vida de cada uno, o el cumplimiento de los propios deseos y necesidades para la vida como un todo¹¹⁷. También se acerca al concepto de bienestar eudaimónico: sensación de tener sentido y propósito en la vida, considerado muy importante desde la perspectiva de los pacientes¹¹⁵.

Entre las diversas escalas disponibles para la evaluación del funcionamiento y la QOL, no recomendamos la Evaluación Global del Funcionamiento (GAF)¹¹⁸, porque refleja demasiado de cerca la gravedad de los síntomas, ni la Encuesta de Formato Breve de 36 apartados (SF-36)¹¹⁹, que mezcla síntomas y funcionamiento. Algunas escalas muy bien desarrolladas —como el Programa de Evaluación de Discapacidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹²⁰ (WHODAS 2.0 de 36 ítems), la Clasificación Internacional de Funcionamiento (ICF)¹²¹, la Encuesta de Discapacidad del Modelo de la OMS (MDS)¹²² y el Cuestionario de Disfrute y Satisfacción de la Calidad de Vida (Q-LES-Q)¹²³— pueden ser demasiado completas para utilizarlas en la práctica diaria. Incluso la versión de 12 apartados de WHODAS 2.0 no es adecuada para la mayoría de pacientes ambulatorios deprimidos, debido a la inclusión de ítems como “lavarse todo el cuerpo” y “vestirse” que, probablemente, no sean relevantes.

Más adecuado para la práctica habitual puede ser una herramienta para evaluar tanto el funcionamiento como la satisfacción con la vida y dos herramientas para evaluar la satisfacción con la vida.

La herramienta para evaluar tanto el funcionamiento como la satisfacción con la vida se toma de la Escala de Afecto y Placer de Leuven (LAPS)¹²⁴. Se consideran cuatro apartados: “Puedo pensar con claridad, puedo concentrarme bien. Puedo tomar decisiones y tengo buena memoria”; “Puedo desenvolverme bien (vida laboral, social y familiar)”; “Siento que mi vida tiene sentido”; “Me siento feliz”. Para cada ítem, se pregunta al encuestado “¿En qué grado experimentó esto durante la semana pasada?”. Las calificaciones son: “0 (nada)”, “1 a 3 (poco)”, “4 a 6 (moderadamente)”, “7 a 9 (bastante)” y “10 (mucho)”.

Una primera herramienta para evaluar la satisfacción con la vida se basa en las directrices de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE)¹²⁵. Se consideran dos elementos: “En general, ¿qué tan satisfecho está con la vida en su conjunto en estos días?”; “En general, ¿en qué medida siente que las cosas que hace en su vida valen la pena?”. La calificación es de “0 (nada satisfecho)” a “10 (completamente satisfecho)”.

Una segunda herramienta para evaluar la satisfacción con la vida se basa en el hallazgo de que la subescala “Experiencias internas” del Inventario de Autoevaluación de la Calidad de Vida (QLS-100)¹²⁶ es la más alterada en pacientes con depresión¹²⁷. La subescala incluye cinco apartados: “Sentirse a gusto”, “Estar

satisfecho con la vida”, “Sentido de realización”, “Ser útil” y “Ser comprendido por los demás”. La evaluación en cada apartado puede ser “Satisfactoria” o “Insatisfactoria”.

Una evaluación rutinaria de estos aspectos de funcionamiento/QOL/satisfacción con la vida en la práctica clínica es importante por múltiples motivos. En primer lugar, puede mejorar la precisión diagnóstica: al definir la depresión, tanto el DSM-5 como la CIE-11 van más allá de los síntomas, y la evaluación del funcionamiento puede reducir el número de diagnósticos falsos positivos¹¹³. En segundo lugar, la toma de decisiones compartida y la atención centrada en el paciente se han ido integrando gradualmente en la medicina, donde “lo que le importa” se ha vuelto tan importante como “lo que le pasa”: la concordancia con los objetivos del tratamiento (lo que hace el médico y que el paciente espera del tratamiento) ha demostrado que da lugar a mejores resultados seis meses después, tanto a nivel de síntomas como de QOL¹²⁸⁻¹³⁰. En tercer lugar, el propósito de la medicina es curar y cuidar: aunque la cura es el objetivo final del tratamiento, muchos pacientes pueden lograr una QOL significativa y un nivel aceptable de satisfacción con la vida a pesar de los síntomas (residuales).

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

La estadificación clínica indica dónde se encuentra una persona a lo largo del proceso continuo del curso de la depresión¹³¹. Además, tiene en cuenta la respuesta del trastorno a terapias específicas, con especial referencia a la resistencia al tratamiento¹³².

En 1993, se presentó por primera vez un modelo de estadificación de la depresión¹³¹ y se actualizó veinte años después¹³² (Tabla 3).

La fase prodrómica (etapa 1) se caracteriza por síntomas inespecíficos (ansiedad generalizada, irritabilidad, trastornos del sueño) con cambios funcionales o deterioro leves (etapa 1a), o síntomas depresivos subumbral (etapa 1b). Hay una considerable variabilidad interindividual en esta fase prodrómica; sin embargo, para un paciente específico, diferentes episodios depresivos tienden a compartir una sintomatología prodrómica similar.

En la etapa 2, el paciente presenta el primer episodio depresivo. Luego puede pasar a una fase residual (etapa 3). Esta fase puede estar marcada por síntomas inespecíficos (alteración del sueño, ansiedad generalizada, irritabilidad, anorexia, alteración de la libido) (etapa 3a), o por síntomas depresivos residuales (depresión del estado de ánimo, sentimiento de culpa, desesperanza) (etapa 3b) o por la aparición de distimia (un síndrome depresivo crónico leve) (etapa 3c).

Los síntomas residuales son un potente predictor de recaídas¹³². Ciertos síntomas prodrómicos pueden quedar eclipsados por la manifestación aguda del trastorno, pero persisten como síntomas residuales y progresan hasta convertirse en pródromos de recaída. Se ha propuesto un modelo para relacionar la sintomatología prodrómica y residual, basado en el llamado fenómeno de reversión¹³³: a medida que remite el episodio, progresivamente recapitulan, en orden inverso, muchos de los síntomas que se observaron durante el tiempo que se desarrolló. El fenómeno de reversión se ha comprobado en la depresión¹³².

La etapa 4 se caracteriza por depresión recurrente o depresión doble (es decir, episodios depresivos superpuestos a la distimia). El vínculo entre distimia y recaída de los episodios depresivos ha sido ampliamente confirmado¹³⁴. En la etapa 5, el paciente tiene

Tabla 3 Estadificación clínica de la depresión

ETAPA 1	Fase prodrómica a. Síntomas no específicos (ansiedad generalizada, irritabilidad, trastornos del sueño) con cambio o deterioro funcional leve b. Síntomas depresivos subumbral
ETAPA 2	Primer episodio depresivo
ETAPA 3	Fase residual a. Síntomas no específicos (trastornos del sueño, ansiedad generalizada, irritabilidad, anorexia, alteración de la libido) b. Síntomas depresivos residuales (estado de ánimo deprimido, culpa, desesperanza) c. Distimia (síndrome depresivo crónico leve)
ETAPA 4	a. Depresión recurrente b. Depresión doble (episodios depresivos superpuestos con distimia)
ETAPA 5	Episodio depresivo crónico (es decir, episodio que dura al menos dos años sin interrupciones)

Esta estadificación es una modificación de la propuesta por Cosci y Fava¹³².

un episodio depresivo crónico (es decir, un episodio que dura por lo menos dos años sin interrupciones).

Esta perspectiva longitudinal de la depresión comprende dos implicaciones clínicas importantes. En primer lugar, consideremos un paciente que en la actualidad presenta síntomas depresivos que no son suficientes para formular el diagnóstico de episodio depresivo. La estadificación permite determinar si tales síntomas son un cuadro sintomático residual de un episodio previo (que indica un alto riesgo de recaída) o pueden considerarse como manifestaciones de depresión leve o subumbral.

Una segunda implicación tiene que ver con la planificación del tratamiento. La estadificación permite la selección de un tratamiento específico dirigido a la fase de desarrollo del trastorno depresivo¹³⁵. En particular, el modelo secuencial es una estrategia intensiva de dos pasos, donde se utiliza un tipo de tratamiento (es decir, psicoterapia) para abordar los síntomas que otro tipo de tratamiento (es decir, farmacoterapia) no ha podido mejorar¹³⁶. Se ha visto que el modelo secuencial previene la recaída depresiva en varios estudios controlados aleatorizados^{135,136}. Por otra parte, se ha comunicado que la cronicidad (etapa 5) es un predictor de una mejor respuesta a la combinación de farmacoterapia y psicoterapia frente al tratamiento solo¹³⁷.

Se han sugerido diferentes métodos para estadificar el grado de resistencia al tratamiento en pacientes con depresión.

En el modelo de cinco etapas¹³⁸, los pacientes se clasifican de acuerdo con el número y las clases de antidepresivos que no lograron una respuesta, y la estadificación pasa de los tratamientos más frecuentes a los menos frecuentes. Por consiguiente, por ejemplo, la etapa I se caracteriza por el fracaso de por lo menos un ensayo adecuado de una clase principal de antidepresivos

Un segundo modelo es el enfoque europeo¹³⁹. La etapa A representa la falta de respuesta a un ensayo con un antidepresivo adecuado que duró de 6 a 8 semanas. La depresión refractaria al tratamiento (etapa B) se define por el fracaso de dos o más ensayos adecuados con diferentes antidepresivos administrados en dosis apropiadas durante un periodo de por lo menos 12-16 semanas, pero no más de un año. La depresión resistente crónica (etapa C) se caracteriza por el fracaso de varios ensayos de antidepresivos, incluidas las estrategias de aumento, que duran un año o más.

El modelo del Hospital General de Massachusetts¹⁴⁰ considera tanto el número de ensayos fallidos como la intensidad de cada ensayo, sin supuestos sobre la jerarquía de clases de antidepresivos. Este modelo genera una puntuación que refleja el grado de resistencia al tratamiento y que va de 0 a 5.

Finalmente, el Método de Estadificación Maudsley¹⁴¹ incorpora, además del número de ensayos de tratamiento fallidos, factores que se consideran íntimamente relacionados con el propio trastorno depresivo, como la duración y la gravedad, así como el uso de aumento o de terapia electroconvulsiva. La etapa de resistencia al tratamiento se representa como una puntuación única que varía de 3 a 15.

En la Tabla 4 se propone un intento de integrar los cuatro modelos, que también incluye enfoques psicoterapéuticos¹³⁵. La etapa 0 se define por la ausencia de antecedentes de fracaso para responder a un ensayo terapéutico. Las etapas 1 a 3 se caracterizan por el fracaso de uno, dos o al menos tres ensayos terapéuticos adecuados de una duración determinada. La etapa 4 se define por el fracaso de tres o más ensayos adecuados, con al menos uno que implique aumento/combinación o terapia electroconvulsiva. En este modelo, la expresión "terapéutico" significa tratamiento psicofarmacológico o psicoterapia.

En resumen, la estadificación permite caracterizar a un paciente con diagnóstico de depresión tanto en la fase de desarrollo del trastorno como en su respuesta a terapias específicas y, por tanto, puede ser útil en la práctica clínica.

RASGOS DE PERSONALIDAD

Los rasgos de personalidad deben evaluarse de forma rutinaria en una persona con diagnóstico de depresión. Estos rasgos, en particular el neuroticismo, puede haber proporcionado una vulnerabilidad disposicional para el inicio de la depresión, y rasgos adicionales pueden repercutir en la forma en que el paciente responde al tratamiento. Sin embargo, la evaluación de los rasgos de personalidad mientras la persona está clínicamente deprimida a menudo puede ser problemática, ya que el estado de ánimo deprimido influirá en la autodescripción del paciente.

El modelo predominante para la descripción de la estructura de la personalidad es el Modelo de Cinco Factores (FFM)¹⁴², que

Tabla 4 Estadificación de la depresión de acuerdo con los niveles de resistencia al tratamiento

ETAPA 0	Ningún antecedente de falta de respuesta a una prueba terapéutica
ETAPA 1	Fracaso de una prueba terapéutica adecuada (duración: 6-8 semanas para medicación; 36 semanas-1 año para psicoterapia)
ETAPA 2	Fracaso de dos pruebas terapéuticas adecuadas (duración de cada prueba: 12-16 semanas para medicación; 36 semanas-1 año para psicoterapia)
ETAPA 3	Fracaso de tres o más pruebas terapéuticas adecuadas (duración de cada prueba: 12-16 semanas para medicación; 36 semanas-1 año para psicoterapia)
ETAPA 4	Fracaso de tres o más pruebas adecuadas, con al menos una que implica aumento/combinación o terapia electroconvulsiva (duración de cada prueba: por lo menos 3 meses)

Esta estadificación es una modificación de la propuesta por Cosci y Fava¹³².

consta de cinco amplios dominios de neuroticismo, extraversión (vs. introversión), apertura (o convencionalidad vs. no convencionalidad), amabilidad (vs. antagonismo) y escrupulosidad (o restricción vs. desinhibición).

El neuroticismo es particularmente importante como precursor de los episodios depresivos mayores, ya que se refiere a la disposición a experimentar afectos negativos, incluyendo tristeza, así como ira y ansiedad¹⁴³. Las personas con niveles elevados de neuroticismo responden mal al estrés ambiental, interpretan situaciones cotidianas como amenazantes y pueden experimentar frustraciones menores como desesperadamente abrumadoras¹⁴⁴. Un profesional clínico puede necesitar tratar la personalidad del paciente en la medida en que la depresión actual sea secundaria al neuroticismo. Actualmente existe una psicoterapia manualizada para el tratamiento del neuroticismo¹⁴⁵. Las técnicas que ayudan a reducir el neuroticismo incluyen la terapia cognitiva, la exposición y la atención plena^{145,146}.

Los rasgos de personalidad también pueden afectar al tratamiento. Las personas muy concienzudas tienen más probabilidades de adherirse a regímenes de tratamiento exigentes, mientras que las personas con escasa escrupulosidad (es decir, desinhibidas o relajadas) tienen más probabilidades de abandonar. Las personas que son muy abiertas serán más receptivas a la introspección exploratoria; es más probable que las personas extravertidas se sientan cómodas y activas en la terapia de grupo; y las personas antagónicas probablemente sean disruptivas en los entornos hospitalarios y se opongan o discutan en las sesiones terapéuticas individuales, mientras que las personas que son agradables tienen más probabilidades de adaptarse¹⁴⁷. Existen estrategias respaldadas empíricamente para tratar los rasgos de mala adaptación: por ejemplo, la planificación de objetivos para aumentar la escrupulosidad, el entrenamiento en habilidades sociales para disminuir el desapego, y la reestructuración cognitiva para disminuir el antagonismo¹⁴⁶.

En un estudio se informa que los pacientes deprimidos con puntuaciones más altas en neuroticismo tienen más probabilidades de responder a la farmacoterapia que a la psicoterapia cognitivo conductual, lo que sugiere una potencial utilidad de la secuenciación del tratamiento (es decir, tratamiento inicial con medicación y posterior introducción de la psicoterapia cuando el paciente pueda beneficiarse mejor de las estrategias cognitivo conductuales)¹⁴⁸.

Los modelos de rasgos desadaptativos incluidos en la Sección III del DSM-5 (afectividad negativa, desapego, desinhibición, antagonismo y psicoticismo) y en la CIE-11 (afectividad negativa, desapego, desinhibición, disocialidad y anancastia) se alinean conceptual y empíricamente con el FFM. Por ejemplo, la afectividad negativa de la CIE-11 se alinea con el neuroticismo del FFM, el desapego con la introversión, lo disocial con el antagonismo, la anancastia con la escrupulosidad, y la desinhibición con la escasa escrupulosidad¹⁴⁹.

Dado que estos rasgos son variantes desadaptativas del FFM, se puede inferir su probable impacto sobre el tratamiento de la depresión. Por ejemplo, las mismas implicaciones para el tratamiento aplican a la afectividad negativa, el desapego, lo disocial y la desinhibición de la CIE-11, y al neuroticismo, introversión, antagonismo y escasa escrupulosidad del FFM, respectivamente. Los modelos de rasgos del DSM-5 y CIE-11 no incluyen las fortalezas de la personalidad adaptativa (por ejemplo, extraversión y escrupulosidad), de manera que no indicarán cómo los rasgos positivos de personalidad pueden facilitar la respuesta al tratamiento.

Los síndromes de trastornos de la personalidad, como los trastornos límite y antisocial de la personalidad, son constelaciones de rasgos de personalidad desadaptativos y, por tanto, pueden afectar al tratamiento. Los pacientes con trastorno límite de la personalidad pueden entablar relaciones intensas con su terapeuta, lo que a veces conduce a la violación de los límites profesionales; los pacientes con trastorno dependiente pueden apegarse en exceso y volverse dependientes; los pacientes con trastorno histriónico pueden ser demasiado coquetos y provocativos; los pacientes con trastorno narcisista pueden ser críticos y juzgadores; y los pacientes con trastorno antisocial pueden ser engañosos, perturbadores y opositores. Las terapias cognitivo conductuales, dialécticas, esquemáticas y psicodinámicas son eficaces para los trastornos de la personalidad¹⁵⁰. La farmacoterapia también puede ser eficaz para el trastorno límite de la personalidad, pero el tratamiento deberá mantenerse.

La coexistencia de un diagnóstico de trastorno de la personalidad con el de depresión se ha relacionado con una mejor respuesta a una combinación de farmacoterapia y psicoterapia que a la farmacoterapia sola¹⁵¹. En pacientes con trastorno de personalidad por evitación, se ha informado que la psicoterapia cognitivo conductual es superior a la psicoterapia interpersonal¹⁵².

Hay muchas medidas alternativas para la evaluación de los rasgos de la personalidad del FFM, los modelos de rasgos desadaptativos del DSM-5 y CIE-11 y los síndromes de trastornos de la personalidad. La herramienta autoadministrada predominante y mejor validada del FFM es el Inventario de la Personalidad NEO - Revisado (NEO PI-R)¹⁵³. Esta es una medida de 240 apartados autonotificados publicada comercialmente. Un instrumento muy comparable (disponible de forma gratuita) es el Fondo Internacional de Elementos de Personalidad - NEO (IPIP-NEO)¹⁵⁴. No obstante, tanto el NEO PI-R como el IPIP-NEO son relativamente largos. Hay varias escalas abreviadas, como el Formulario de Evaluación del Modelo de Cinco Factores (FFMRF)¹⁵⁵ y el Inventario de los Cinco Grandes-2¹⁵⁶. El FFMRF es un formulario de evaluación de una página que se puede completar como medida de autoinforme o como herramienta de evaluación por el profesional clínico.

Solo hay un instrumento para la evaluación del modelo de rasgo del DSM-5: el Inventario de Personalidad para el DSM-5 (PID-5)¹⁵⁷, disponible de manera gratuita online a través de la Asociación de Psiquiatría Americana. El Inventario de Personalidad para la CIE-11 (PiCD)¹⁵⁸ fue desarrollado para evaluar el modelo de rasgos de la CIE-11. El PID-5 también se puede utilizar para evaluar el modelo de rasgos de la CIE-11, pero su cobertura para la anancastia es más limitada que en el PiCD.

También se cuenta con muchos instrumentos alternativos para evaluar los síndromes de trastornos de la personalidad. El más comúnmente utilizado es el Cuestionario Diagnóstico de la Personalidad-4 (PDQ-4), disponible de manera gratuita¹⁵⁹, que consta de 99 apartados. Otros posibles instrumentos tienen limitaciones potenciales, como ser relativamente caros, extensos y/o carecer de cobertura completa.

Uno de los problemas más bien reconocidos en la autoevaluación de la personalidad es el potencial impacto de la depresión clínica en la autoimagen y autodescripción de una persona¹⁶⁰. Las personas proporcionarán descripciones de sí mismas excesivamente negativas cuando estén clínicamente deprimidas. Los profesionales clínicos deben enfocar su evaluación de la entrevista de la personalidad en la vida que llevaba el paciente antes del inicio de la depresión.

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS PRECEDENTES Y CONCOMITANTES

Aunque hay múltiples trastornos psiquiátricos precedentes sobrerrepresentados en personas con depresión, la lista es un algo elástica dependiendo de la fuente del material.

En un estudio representativo¹⁶¹ se comunicó que la depresión del adulto aumentaba en quienes habían tenido trastornos de ansiedad (p. ej., ansiedad generalizada, ansiedad de separación), estados disruptivos (p. ej., trastorno de la conducta, trastorno negativista desafiante) y trastornos relacionados con sustancias en la infancia o adolescencia. Estas listas estrechas reflejan más comúnmente un conjunto limitado de trastornos que reúnen los requisitos para ser estudiados por los investigadores.

Por el contrario, el DSM-5⁷ señala que “esencialmente todos los trastornos importantes distintos del estado de ánimo aumentan el riesgo de que un individuo desarrolle depresión”, antes de señalar que “el uso de sustancias, la ansiedad y el trastorno límite de la personalidad se encuentran entre los más comunes”. El manual también señala que la depresión que aparece en un trasfondo de otro trastorno mental a menudo sigue un curso más refractario.

El número de trastornos precedentes también es probable que guarde relación con la manera en que se define la depresión, por cuanto hay una pequeña serie de trastornos precedentes que presentan quienes desarrollan depresión melancólica, y una amplia gama si la depresión se define con un umbral bajo de gravedad.

Pueden postularse y deben contemplarse múltiples mecanismos para tales asociaciones, pues tienen el potencial de conformar modelos de tratamiento. En primer lugar, los trastornos pueden tener un estatus independiente. En segundo lugar, tener un trastorno psiquiátrico puede ser depresógeno *per se*. En tercer lugar, quienes “exteriorizan” trastornos (p. ej., trastorno de conducta) o tienen problemas de consumo de sustancias tienen más probabilidades de ser expulsados de la escuela, perder su trabajo o divorciarse, y estos factores sociales secundarios producen depresión. Cuarto, algunos trastornos precedentes pueden operar a través de un factor biológico (por ejemplo, el exceso de alcohol y algunas drogas ilícitas pueden ser distintivamente depresógenos). En quinto lugar, puede ser operativo un “modelo de estadificación”, en el que el fenotipo clínico está vinculado con el grado de progresión de la enfermedad. Por ejemplo, puede haber una fase prodrómica en el desarrollo de la depresión, caracterizada por “agresión incrementada y aumento de la ansiedad”¹³¹.

Volviendo a los trastornos concomitantes (y tal vez es importante señalar que “comórbido” significa estrictamente coexistente y excluye trastornos precedentes), prácticamente todos los trastornos psiquiátricos pueden asociarse con depresión. Los más comunes son los estados de ansiedad, en los que los pacientes refieren la aparición o el aumento de ansiedad generalizada, ataques de pánico o ansiedad social durante los episodios depresivos, y tales trastornos por lo general regresan a su estado premórbido cuando se recupera de la depresión.

En términos de mecanismos, los estados psiquiátricos concomitantes pueden reflejar nuevamente el azar o el impacto patoplástico de un factor estresante (p. ej., un evento traumático puede causar depresión, un conjunto de trastornos de ansiedad que incluyen el trastorno por estrés postraumático y el uso de sustancias ilícitas). Además, la presentación concomitante puede reflejar un determinante genético común que proporciona un riesgo pleiotrópico. De hecho, se ha documentado una alta correlación genética entre

ansiedad y depresión mayor¹⁶², aunque ambas podrían estar unidas por un neuroticismo genéticamente determinado.

En lo referente a herramientas de ayuda y aclaración diagnóstica, la SCID-5⁶⁰ proporciona una guía al profesional clínico, pero su realización tarda unos 90 minutos y exige considerable capacitación. En consecuencia, es más probable que los profesionales clínicos se basen en obtener una anamnesis clínica completa de los pacientes (y, óptimamente, de familiares como testigos corroboradores) para determinar qué trastornos tienen categoría diagnóstica, y su inicio, clasificación y situación actual.

El DSM-5 tiene un instrumento de evaluación de síntomas “transversal” evaluado por el paciente o el informante, que se ve mejor como una herramienta de detección para posibles consultas más detalladas. Aunque principalmente diseñado para evaluar los síntomas en las dos semanas previas y de forma prospectiva, sus 12 preguntas de sondeo para adultos captan varios dominios destacados (es decir, ansiedad, psicosis, trastorno obsesivo-compulsivo, funcionamiento de la personalidad y consumo de sustancias), de manera que permite su aplicabilidad retrospectiva⁷.

El PDSQ⁶¹ es un instrumento de detección que cubre múltiples trastornos psiquiátricos, como el estado de ánimo, ansiedad, abuso de sustancias, trastornos de la conducta alimentaria y somatomorfos. Las herramientas centradas en trastornos específicos, que se utilizan cuando se sospecha su presentación, son la escala de Trastorno de Ansiedad Generalizada de 7 apartados (GAD-7)¹⁶³, el Cuestionario de Preocupación de Penn State¹⁶⁴, la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz¹⁶⁵, la Escala Obsesivo-Compulsiva de Yale-Brown (Y-BOCS)¹⁶⁶, el PID-5¹⁵⁷, la Escala Diagnóstica de Estrés Postraumático (PDS)¹⁶⁷, las Escalas de Conners para Evaluación del TDAH en adultos (CAARS)¹⁶⁸, la Prueba de Identificación de Trastornos por Consumo de Alcohol (AUDIT)¹⁶⁹ y la Prueba de Detección de Abuso de Drogas (DAST-10)¹⁷⁰.

En personas con depresión, la identificación de otros trastornos debería ayudar a formular el tratamiento. Si se considera que los dos trastornos son independientes, entonces probablemente los dos requieren tratamientos específicos. Si son interdependientes, entran en juego cinco modelos principales.

Primero, un modelo secuencial. Por ejemplo, para un paciente con depresión y trastorno límite de la personalidad, estabilizar la depresión podría ser la prioridad inicial antes de abordar el otro trastorno.

El segundo es un modelo ponderado jerárquicamente. Un solo tratamiento puede abordar un factor de orden superior y, por tanto, mejorar los trastornos concomitantes subsiguientes. Por ejemplo, un ISRS y/o una terapia cognitivo conductual pueden ser útiles para estados concomitantes de depresión y ansiedad, o depresión y trastorno obsesivo-compulsivo.

El tercero es un modelo ponderado por la gravedad. El tratamiento de un episodio depresivo primario podría corregir cualquier trastorno o consecuencia secundarios. Por ejemplo, si la ansiedad ha surgido solo con el inicio de un episodio depresivo melancólico grave, entonces tratar el estado primario es el modelo óptimo, con la hipótesis de que, en su recuperación, no habrá ansiedad residual que requiera tratamiento o, si está presente, responderá mejor al tratamiento.

El cuarto, un modelo de “derivación motivacional”. Por ejemplo, un individuo con un estilo de personalidad agresivo que conduce a estados depresivos explosivos breves puede no tener motivación para acudir a psicoterapia o tomar medicación (que, además, puede implicar un riesgo de sobredosis), pero estar preparado para participar en un programa de control de la ira.

El quinto, es un modelo de manejo del riesgo. Por ejemplo, si un individuo con depresión tiene un trastorno primario de la conducta y/o está bajo la influencia de una sustancia ilícita, entonces la hospitalización y otras estrategias destacadas para garantizar la seguridad del paciente y/o de sus familiares pueden ser la prioridad inmediata.

La realidad de que la depresión se asocia con múltiples trastornos precedentes y concomitantes representa un desafío para el profesional clínico al contemplar una variedad de modelos causales y de tratamiento, y para evitar la búsqueda de un solo diagnóstico simplificado.

La base de datos científica nos informa sobre trastornos elegibles, pero su detección se basa en habilidades y herramientas diagnósticas, mientras que el tratamiento implica el “arte” terapéutico de determinar el modelo explicativo relevante y luego proporcionar un modelo de tratamiento que “encaje” con los mecanismos de vinculación putativos.

COMORBILIDADES FÍSICAS

Hay evidencia contundente que indica que el síndrome depresivo está altamente asociado con comorbilidades físicas, particularmente enfermedades cardiometabólicas¹⁷¹. Diversos factores, como los estilos de vida poco saludables y el uso de antidepresivos, aumentan el riesgo de complicaciones/trastornos físicos en personas con este trastorno¹⁷². En la práctica clínica, sin embargo, estas comorbilidades se pasan por alto de forma rutinaria¹⁷³.

El mal manejo clínico de estas comorbilidades reduce drásticamente la esperanza de vida y aumenta la carga personal, social y económica de la depresión a lo largo de la vida¹⁷⁴. Por tanto, es fundamental mejorar el manejo de los trastornos físicos en personas con depresión, a fin de disminuir la morbilidad y mortalidad prematura.

Aproximadamente un tercio de las personas con diagnóstico de depresión tiene síndrome metabólico¹⁷⁵, caracterizado por la aparición simultánea de varias alteraciones metabólicas (obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión). Datos metanalíticos muestran que, en comparación con la población general, las personas con depresión tienen un riesgo 1,6 veces mayor de desarrollar este síndrome¹⁷⁵.

Dado que los componentes individuales del síndrome metabólico son decisivos para predecir la morbilidad y mortalidad de enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, cáncer y otras enfermedades relacionadas, deben verificarse al inicio del estudio y medirse con regularidad a partir de entonces¹⁷⁶.

Los médicos deben controlar el peso de cada paciente en cada visita. Sin embargo, la evaluación de la adiposidad central/abdominal, mediante la medición del perímetro de la cintura, tiene una correlación más fuerte con la resistencia a la insulina y predice mejor la diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares que el peso corporal total o el índice de masa corporal. Esta evaluación puede hacerse fácilmente con una simple y económica cinta métrica para la cintura.

En vista de que el costo de la medición es bajo y la hipertensión es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, debe medirse la tensión arterial de manera sistemática con un manguito de tensión arterial inflable o digital. El Colegio Americano de Cardiología y la Asociación de Cardiología Americana (ACC/AHA)¹⁷⁷ proporcionan una lista de verificación para mediciones

precisas. Cabe destacar la importancia de que se necesitan al menos dos mediciones independientes por separado para el diagnóstico de tensión arterial elevada/hipertensión. Además, las guías ACC/AHA recomiendan mediciones fuera del consultorio para confirmar este diagnóstico¹⁷⁷.

Se deben realizar pruebas de punción digital para identificar casos precoces de hiperglucemia al inicio del estudio y después de tres meses, y luego por lo menos una vez al año. En condiciones ideales, la determinación de la glucemia se debe efectuar en ayunas, pues esta es la medición más sensible para detectar la aparición de anomalías de la glucosa.

El lipidograma, en especial los triglicéridos y el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), se debe evaluar al inicio del estudio y a los 3 meses, con evaluaciones cada 12 meses a partir de entonces. No es necesario realizar un cribado más frecuente, a menos que los valores sean anómalos. El ayuno no es necesario de forma rutinaria para la determinación de un perfil lipídico.

El diagnóstico de depresión es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares¹⁷⁸. Según un metaanálisis a gran escala, la depresión aumenta el riesgo de enfermedad coronaria entre 1,6 y 2,5 veces¹⁷⁹. Identificar y controlar factores de riesgo cardiovascular modificables en personas con depresión –como tabaquismo, dieta poco saludable, obesidad, sedentarismo, consumo de alcohol, hipertensión, diabetes mellitus y dislipidemia– reducirá su riesgo de morbilidad/mortalidad prematura^{180,181}.

Las personas con depresión tienen más probabilidades de fumar y tener una calidad de dieta significativamente peor que la población general. Alrededor del 60-70% de ellas no cumplen las recomendaciones para la actividad física y son sedentarias durante 8,5 horas o más al día. Cerca del 30% tiene o ha tenido un trastorno por consumo de alcohol¹⁷³.

Se pueden identificar los pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular mediante una de varias “calculadoras de riesgo cardiovascular”, incluidas las tablas de predicción de riesgo cardiovascular de la OMS, la calculadora de riesgo de las *Joint British Societies* (JBS3), y la escala de riesgo de Framingham (FRS-CVD), algunas de las cuales están disponibles online¹⁸²⁻¹⁸⁴. Las tablas de predicción de riesgo de la OMS, por ejemplo, cuantifican el riesgo a 10 años de una complicación cardiovascular grave letal o no letal (es decir, infarto de miocardio o ictus), basándose en la edad, género, tensión arterial, tabaquismo, colesterol total y presencia o ausencia de diabetes mellitus¹⁸³. El valor de tal predicción es ayudar a comunicar el riesgo, de modo que los pacientes puedan recibir asesoramiento (y tratamiento en caso necesario) adecuado a su nivel de riesgo.

La depresión también es un factor de riesgo reconocido para la diabetes mellitus¹⁸⁵. Datos metanalíticos han revelado que el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 es 1,5 veces mayor en personas con síndrome depresivo, en comparación con la población general¹⁸⁵. Los médicos que proporcionan atención a personas con depresión deben comprender las manifestaciones clínicas de la diabetes mellitus y ser capaces de identificar episodios que puedan poner en riesgo la vida del paciente. Deben verificar si los pacientes tienen factores de riesgo significativos (antecedentes familiares, índice de masa corporal ≥ 25 , circunferencia de la cintura por encima de los valores críticos).

Las comorbilidades físicas de la depresión tienen importantes implicaciones para la formulación del plan de tratamiento. Se debe enseñar a los pacientes sobre estilos de vida saludables y se les han de proporcionar herramientas psicoeducativas (p. ej., educación nutricional) y apoyo (p. ej., apoyo dietético) para facilitarles

esto. La capacitación sobre el abandono del hábito de fumar ahora está disponible de manera gratuita online (p. ej., la herramienta de aprendizaje online del *National Centre for Smoking Cessation and Training*)¹⁸⁶. Se debe aconsejar a los pacientes que realicen al menos 30 minutos de actividad moderadamente intensa la mayoría de los días de la semana. Los médicos deben enfatizar siempre que sea posible la importancia de consumir alimentos saludables, como frutas y verduras frescas, pescado y carnes magras de manera equilibrada¹⁸⁷.

Si no tienen éxito las intervenciones en el estilo de vida, puede estar indicada la medicación. El tratamiento farmacológico de primera línea para la diabetes mellitus tipo 2 o la prediabetes es la monoterapia con metformina. Para el tratamiento farmacológico de la hipertensión, se puede utilizar cualquiera de las siguientes clases de fármacos como tratamiento de primera línea: diuréticos tiazídicos, bloqueadores de los canales del calcio de acción prolongada, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II. Se debe ofrecer el tratamiento con estatinas para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular si el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular a los 10 años es $\geq 10\%$ ¹⁷³. En casos en que las comorbilidades físicas, como hiperglucemia o hiperlipidemia, sean secundarias a la medicación antidepresiva, se debe considerar la reducción de la dosis o el cambio a un antidepresivo con un perfil de riesgo más bajo, si es seguro y factible.

Prevenir las comorbilidades físicas de la depresión es una estrategia más eficaz que intentar revertirlas una vez que se han desarrollado¹⁸⁸. El Programa de Prevención de la Diabetes es un ejemplo de una intervención de estilo de vida de referencia con un enfoque clave en la prevención¹⁸⁹. La evidencia emergente indica que *mHealth*, es decir, el uso de tecnología digital (como aplicaciones para teléfonos inteligentes y rastreadores de actividad física) en la prestación de atención médica, puede desempeñar un papel importante en la prevención de esas comorbilidades. Una evaluación integral del estilo de vida informaría a los pacientes sobre los cambios específicos en el estilo de vida que podrían realizar para proteger su salud física. Desafortunadamente, todavía no se dispone de herramientas digitales adecuadas para que los médicos evalúen exhaustivamente los factores del estilo de vida (p. ej., ejercicio, dieta, sueño) en su conjunto¹⁹⁰.

En resumen, los profesionales clínicos tienen hoy el deber de garantizar que los pacientes con depresión sean evaluados adecuadamente con respecto a su salud física y tengan acceso a intervenciones de estilo de vida basadas en la evidencia desde el inicio del tratamiento.

ANTECEDENTES FAMILIARES

La evaluación de los antecedentes familiares en un paciente con depresión puede ayudar a refinar el diagnóstico e identificar prioridades de tratamiento, y puede ser útil para aclarar posibles condiciones comórbidas. También puede ser importante para algunos pacientes a la hora de comprender mejor su enfermedad.

Un metaanálisis de seis estudios de gemelos cuantificó la heredabilidad de la depresión mayor definida según el DSM en un 37%, con una tasa aparentemente más alta en mujeres que en hombres¹⁹¹. Sin embargo, es probable que la depresión mayor definida según el DSM sea un diagnóstico heterogéneo, que engloba trastornos depresivos bastante diferentes, presumiblemente con diversos grados de contribución genética, incluida quizás ninguna. Se ha

comunicado una mayor tasa de concordancia para la depresión mayor definida según el DSM en gemelos melancólicos que en no melancólicos, siendo más elevado el riesgo de depresión mayor en el subgrupo melancólico de gemelos monocigóticos que en dicigóticos¹⁹².

La obtención de antecedentes familiares de depresión y/o trastorno bipolar puede sopesar la probabilidad de un trastorno melancólico en un paciente con diagnóstico de depresión (y por lo tanto puede priorizar el uso de medicamentos antidepresivos, en particular los de acción amplia). Cualquier probabilidad de este tipo aumenta aún más si se informa que un miembro de la familia ha sido hospitalizado o se suicidó, o si un familiar recibió (y, especialmente, se benefició de) terapia electroconvulsiva.

Para los pacientes con patrón melancólico unipolar, los antecedentes familiares de trastorno bipolar no justifican por sí mismos la revisión del diagnóstico (a estado bipolar). Cualquier antecedente de un familiar que recibe un medicamento antidepresivo tiene una utilidad limitada para refinar el subtipo depresivo, en vista del amplio uso de estos fármacos en trastornos depresivos (y otros) muy variables en los últimos tiempos.

En pacientes deprimidos con ansiedad comórbida prominente, los antecedentes familiares de ansiedad o de parientes que “se preocupan” distintivamente (y sin antecedentes familiares de depresión) pueden sopesar el diagnóstico de depresión no melancólica e implicar la ansiedad como factor predisponente muy probable. En tales circunstancias, las opciones de manejo incluyen un enfoque secuencial (es decir, tratar la depresión y luego abordar la ansiedad predisponente) o un modelo de tratamiento transdiagnóstico (p. ej., prescribir un ISRS y/o iniciar una terapia cognitivo conductual) para abordar ambas afecciones al mismo tiempo.

En pacientes deprimidos con ciertas enfermedades comórbidas ponderadas hereditariamente (p. ej., trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastorno de la conducta), la probabilidad diagnóstica de tales trastornos es avanzada si hay antecedentes familiares.

Si se identifica un historial familiar de un trastorno del estado de ánimo, entonces el establecimiento de medicamentos que hayan sido beneficiosos para un familiar parecería teóricamente útil para determinar la elección de tratamiento para el paciente. Sin embargo, a nivel clínico, tal información no parece proporcionar una “señal” de especificidad distinta, y solo escasos estudios documentan una alta concordancia de respuesta antidepresiva en miembros de la misma familia¹⁹³. Sin embargo, se ha demostrado sistemáticamente que los antecedentes familiares de depresión y/o trastorno bipolar indican una mayor probabilidad de responder al aumento de litio en aquellos con depresión resistente al tratamiento¹⁹⁴.

Inicialmente, la mejor manera de abordar la búsqueda de antecedentes familiares es interrogando al paciente, pero un informe negativo falso no es infrecuente como consecuencia de que la familia “oculta” dicha información al paciente, lo que generalmente refleja estigma o factores culturales.

Si bien una entrevista con uno o más miembros de la familia que lo corroboren como testigo es generalmente prudente para cualquier evaluación inicial, puede ser particularmente importante en tales casos. Es sorprendente la gran frecuencia con que un miembro de la familia nombra a un pariente que fue hospitalizado por depresión o se suicidó, o que incluso se autoproclama él mismo con depresión, cuando el paciente no ha informado de antecedentes familiares.

Algunos instrumentos para la evaluación de los antecedentes familiares en pacientes con depresión se han utilizado con fines de

investigación, como la Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos¹⁹⁵ y el Esquema y Criterios del Informante Familiar¹⁹⁶, pero para una familia de tamaño medio se necesitan varias horas. También se han propuesto instrumentos de cribado breves, como la Detección del Antecedente Familiar (FHS)¹⁹⁷, que podría ser adecuado para su uso en entornos clínicos. Esta evaluación se administra a un informante familiar, que informa sobre sí mismo y otros familiares biológicos (padres, hermanos e hijos). La realización tarda entre 5 y 20 minutos, ya que cada pregunta se plantea una sola vez sobre todos los miembros de la familia como grupo.

La preocupación del paciente por cualquier papel de los factores genéticos en la contribución a su trastorno depresivo permite un diálogo potencialmente terapéutico. Para las personas con melancolía, la información de que es probable que su causa refleje una “firme conexión” genética (similar al desarrollo de una enfermedad física determinada genéticamente, como la diabetes tipo 1) suele ser tranquilizadora si previamente han juzgado que su trastorno refleja una limitación de la personalidad, y anticipa la adherencia a la medicación. Para pacientes con depresión no melancólica, el diálogo sobre las “causas” genéticas puede admitir vínculos genéticos directos e incluso indirectos más débiles (p. ej., antecedentes familiares de ansiedad que los predisponga a un aumento de la ansiedad y, a su vez, a la depresión) o puede permitir que el profesional clínico formule la mayor importancia de los factores psicosociales frente a los genéticos. Algunos pacientes se sienten intrigados por los estudios que demuestran las interacciones gen-ambiente, con datos que permiten al profesional clínico informarles que la depresión no debe verse necesariamente como “completamente ambiental” o “completamente genética”.

En general, una historia familiar completa puede ayudar a aclarar el diagnóstico y, por lo tanto, conducir a modalidades de manejo priorizadas. Al recopilar dicha información sobre los antecedentes, el profesional clínico también tiene la oportunidad de tomar conciencia y moderar cualquier preocupación del paciente de que pueda “transmitir” su trastorno del estado de ánimo y así fortalecer la alianza terapéutica.

EXPOSICIÓN TEMPRANA A FACTORES AMBIENTALES

Existe una base de evidencia consistente y creciente que respalda una asociación entre la adversidad en la primera infancia y la depresión posterior. Una revisión sistemática¹⁹⁸, que se centró en estudios prospectivos de cohortes, calculó un cociente de probabilidades combinado entre maltrato en la infancia y depresión de 2,03; con fracciones atribuibles a la población que indican que más de la mitad de los casos de depresión mundial son potencialmente atribuibles al maltrato infantil autodenunciado.

Se continúan explorando cuestiones específicas, incluidas las asociaciones de diferentes tipos de adversidad temprana con la depresión, mediadores causales entre adversidad temprana y depresión posterior, y asociaciones de la adversidad temprana con diferentes manifestaciones de depresión¹⁹⁹.

La adversidad a una edad temprana incluye exposición al abuso (sexual, físico o emocional) o a la negligencia (física o emocional). El abuso y la negligencia emocional pueden estar especialmente asociados con la depresión^{200,201}. Otros factores parentales, como menos calidez o sobreprotección, que se asocian con depresión en jóvenes, pueden ser más sutiles²⁰².

Los periodos de adversidad pueden ser también importantes, con una mayor vulnerabilidad durante determinadas fases de

desarrollo, aunque se necesita más investigación para definir tales intervalos con mayor precisión²⁰³.

Los mediadores causales entre adversidad temprana y depresión subsiguiente implican la interacción gen-ambiente, y pueden conducir a cambios neurobiológicos (p. ej., alteraciones en estructuras y conectividad del cerebro, en sistemas neuroendocrinos, y en vías inflamatorias) y cambios cognitivo-afectivos (p. ej., hipervigilancia a la amenaza, desregulación emocional, baja capacidad de respuesta a la recompensa)²⁰⁴. Los mecanismos causales pueden diferir entre adversidades relacionadas con amenazas y privaciones²⁰⁵. Es importante destacar que algunos predictores de depresión después del maltrato infantil, por ejemplo, las relaciones interpersonales, pueden ser modificables²⁰⁶.

La adversidad temprana se ha asociado con el riesgo de aparición, mantenimiento y recurrencia de depresión. Además, se ha relacionado con una mayor comorbilidad de la depresión con otros trastornos mentales, mayor tendencia suicida y mayor refractariedad al tratamiento¹⁹⁹. Las proporciones de riesgo atribuibles a la población sugieren que la erradicación de las adversidades en la infancia daría lugar a una reducción del 22,9% en los trastornos del estado de ánimo, con una mayor reducción en la aparición temprana que en la depresión tardía²⁰⁷.

En vista de estos estudios publicados, evaluar los antecedentes de adversidad en la infancia es un componente crucial de la caracterización integral de un paciente con depresión. Sin embargo, se deben tener en cuenta una serie de cuestiones clave. Primero, los informes de adversidad son necesariamente subjetivos y existe la posibilidad de sesgo de recuerdo. En segundo lugar, es importante explorar no solo los eventos que ocurrieron, sino también aspectos clave de la experiencia subjetiva y el significado asignado. En tercer lugar, la personalidad y los antecedentes socioculturales pueden influir tanto en la experiencia como en los informes de adversidad temprana. Obtener un historial de adversidad infantil que también incluya un enfoque en la adaptación y resiliencia puede ser útil para ayudar a abordar estos problemas.

La Experiencia de Cuidado y Abuso en la Infancia (CECA) es un instrumento de entrevista exhaustiva para valorar la adversidad en la infancia²⁰⁸. Aunque permite recoger información detallada, su realización requiere mucho tiempo y capacitación del entrevistador. Además, es escasa la información sobre su utilidad clínica.

Se han utilizado varios cuestionarios de autoinforme más breves en contextos de investigación que pueden considerarse en la práctica clínica. Estos incluyen un cuestionario de autoinforme más breve basado en el CECA (CECA.Q)²⁰⁹ y el Cuestionario de Trauma en la Infancia²¹⁰. El formato breve del Cuestionario de Trauma en la Infancia tiene 28 apartados que evalúan cinco dominios de adversidad en la infancia: negligencia emocional, negligencia física, abuso emocional, abuso físico y abuso sexual.

También se dispone de una serie de medidas para evaluar los patrones de crianza de los cuidadores a una edad temprana. El Inventario de Parentalidad de Young (YPI) se ha utilizado en la terapia de esquemas, y representa una forma útil de evaluar los estilos de parentalidad temprana y cómo estos pueden estar relacionados con los esquemas de inadaptación temprana de un individuo²¹¹. El inventario tiene 72 elementos que evalúan retrospectivamente las experiencias de crianza percibidas con respecto a cada cuidador clave. Este instrumento está diseñado para utilizarse junto con el Cuestionario de Esquemas de Young (YSQ)²¹², que evalúa 18 esquemas de inadaptación temprana.

La adversidad a una edad temprana puede repercutir en la planificación del tratamiento para la depresión de varias maneras. Primero, la adversidad temprana puede asociarse con una terminación prematura del tratamiento²¹³, quizás debido a una alianza terapéutica más débil. Esta asociación puede estar presente en las psicoterapias; por lo tanto, cualquier terapia en particular debería considerar la mejor manera de abordar este problema, de acuerdo con su propio modelo teórico.

En segundo lugar, las psicoterapias específicas basadas en la evidencia desarrolladas para pacientes con adversidad en la infancia, como el tratamiento de la depresión centrado en el trauma, se pueden considerar para garantizar una focalización más específica del impacto de dicha adversidad. Sin embargo, estas intervenciones apenas se han desarrollado recientemente y la base de evidencia de su eficacia sigue siendo preliminar²¹⁴.

En tercer lugar, la presencia de adversidad temprana puede estar asociada con una menor respuesta tanto a la farmacoterapia como a la psicoterapia²¹⁵. Esto no afecta la elección del tratamiento *per se*, sino que indica la necesidad de un tratamiento sólido. De hecho, muchos pacientes con depresión y adversidad temprana responden bien a la farmacoterapia y/o psicoterapia a lo largo del tiempo, por lo que es clave animar a los pacientes a mantener el tratamiento^{216,217}.

EXPOSICIÓN RECIENTE A FACTORES AMBIENTALES

Los factores de estrés ambientales pueden desempeñar un papel en la precipitación de la depresión. La literatura sobre esta asociación se ha beneficiado de diseños de estudios cada vez más sofisticados²¹⁸, y ha incluido trabajos sobre una variedad de factores estresantes, estudios de evaluación del estrés, investigación sobre poblaciones vulnerables y estudios de interacción gen-ambiente.

Los factores estresantes asociados con la depresión incluyen eventos importantes de la vida (p. ej., enfermedades físicas graves, desastres naturales, violencia de género), factores estresantes crónicos (p. ej., violencia comunitaria, inseguridad laboral, discriminación racial) y dificultades cotidianas. Otros factores ambientales que se han asociado con depresión incluyen aspectos negativos del entorno laboral²¹⁹, mayor tiempo en redes sociales y frente a la pantalla^{220,221}, entornos de vida desfavorables²²², aumento de la contaminación del aire y el ruido^{223,224} y temperaturas ambientales más elevadas²²⁵.

La respuesta individual a los factores estresantes difiere, en parte debido a diferencias en la valoración del estrés. Los factores causales relevantes para la valoración del estrés son tanto genéticos como ambientales (p. ej., exposición previa a factores estresantes). La relevancia de los factores estresantes difiere a lo largo de la vida, en parte debido a qué es lo que se considera más estresante en una etapa particular del desarrollo^{226,227}.

Las poblaciones con mayor vulnerabilidad a factores estresantes incluyen pacientes en cuidados a largo plazo²²⁸, cuidadores, mujeres en etapa posparto^{229,230}, personas con problemas de vivienda²³¹, inmigrantes y refugiados²³², lesbianas, gays, bisexuales y transgénero; y otras personas estigmatizadas²³³. Entre los cuidadores que corren un riesgo particularmente alto se encuentran los que cuidan a niños con discapacidad intelectual y del desarrollo, o familiares de persona con demencia²³⁴.

Por lo tanto, el antecedente de exposición a factores ambientales es un componente crucial de una evaluación integral en personas con depresión, particularmente aquellas que pertenecen a grupos

vulnerables. Los instrumentos de entrevistas semiestructuradas como el Programa de Eventos y Dificultades de la Vida (LEDS)²³⁵ se utilizan principalmente en entornos de investigación. Implican preguntas para evaluar aspectos objetivos de la gravedad de eventos vitales y factores estresantes crónicos, así como la experiencia subjetiva de la persona de cuán amenazadores o perturbadores fueron.

Una variedad de medidas de listas de verificación autoevaluadas para valorar eventos de la vida y factores estresantes crónicos pueden ser adecuadas para su uso en la práctica clínica. Estas incluyen la Entrevista de Investigación de Epidemiología Psiquiátrica (PERI), la Escala de Eventos Vitales (PERI-LES)²³⁶, la Lista de Experiencias Amenazantes (LTE)²³⁷ y el Cuestionario de Eventos Vitales Estresantes (QSLE)²³⁸, cada uno de los cuales se ha validado cuidadosamente mediante investigación psicométrica.

PERI-LES enumera 102 eventos, y se ha utilizado ampliamente en la investigación epidemiológica. LTE fue desarrollada específicamente con el fin de ser más breve; evalúa 12 eventos vitales recientes que se asocian con amenazas a largo plazo. QSLE fue desarrollado para abarcar toda la vida; evalúa 18 eventos vitales que ocurren durante la infancia, la adolescencia y la edad adulta, señalando la edad en que ocurrieron y su impacto. Por consiguiente, puede ser un complemento clínico útil. Está justificada la investigación adicional para evaluar la utilidad clínica de estas herramientas.

Las preguntas clínicas específicas sobre aspectos del entorno laboral y del vecindario, incluyendo redes sociales y tiempo frente a la pantalla, pueden ser útiles como parte de la entrevista clínica. También se está prestando atención al uso de la evaluación momentánea ecológica para medir los factores estresantes de la vida cotidiana y las respuestas. Aunque suelen estar restringidos a entornos de investigación, los profesionales clínicos y los pacientes ahora pueden utilizar una variedad de aplicaciones para recopilar dicha información^{239,240}.

Las tecnologías móviles tienen ventajas potenciales sobre los diarios tradicionales en varios aspectos, como la automatización del proceso, que permite una experiencia más atractiva y facilita comentarios en tiempo real a pacientes y profesionales clínicos²⁴¹. En entornos de investigación, los autoinformes de evaluación ecológica momentánea pueden integrarse con datos de sensores integrados y biosensores portátiles. Sin embargo, pocos estudios clínicos se han centrado en estas tecnologías y se necesita más investigación para adaptar las estrategias de investigación a propósitos clínicos^{239,240}.

Una entrevista clínica completa en un paciente con depresión debe incluir una evaluación cuidadosa de la familia y las redes sociales del paciente, así como la calidad de las relaciones. El uso de un inventario interpersonal es una estrategia clave en la terapia interpersonal, pero también puede ser útil en la práctica clínica habitual. El Inventario de Problemas Interpersonales original constaba de 127 ítems, pero ahora se encuentran disponibles varias versiones más cortas (p. ej., 32 ítems), que pueden ser útiles para evaluar comportamientos interpersonales²⁴².

La presencia de factores ambientales estresantes puede afectar la planificación del tratamiento de la depresión de varias maneras. Primero, la aparición y percepción de factores estresantes crónicos en curso y las dificultades diarias aportarán información al trabajo terapéutico. En la terapia interpersonal, se abordará específicamente la presencia de factores de estrés interpersonales. En la terapia cognitivo conductual, se puede observar que los factores estresantes y las dificultades desencadenan esquemas o pensamientos específicos, que a su vez conducen a emociones de inadaptación.

En segundo lugar, para los principales factores de estrés, se puede considerar el tratamiento de la depresión centrado en el trauma²¹⁴. La depresión, como el trastorno de estrés postraumático, puede estar marcada por recuerdos intrusivos y angustiantes de eventos traumáticos, y estos pueden ser el objetivo de intervenciones enfocadas en el trauma. Sin embargo, estas intervenciones se han desarrollado apenas recientemente y la base de evidencia de su eficacia sigue siendo preliminar.

En tercer lugar, aunque puede plantearse la hipótesis de una relación entre factores estresantes ambientales graves duraderos, y respuestas menos sólidas a la farmacoterapia y psicoterapia, muchos pacientes con depresión y factores estresantes ambientales responden bien a la farmacoterapia y/o psicoterapia con el tiempo. La presencia de factores estresantes ambientales graves duraderos no afecta la elección del tratamiento, sino que destaca la necesidad de un manejo riguroso que incluya un enfoque claro en el abordaje de dichos factores estresantes.

FACTORES PROTECTORES/RESILIENCIA

Existe un creciente grupo de investigaciones sobre los factores que protegen contra la aparición o mantenimiento de la depresión. Estas investigaciones incluyen el desarrollo de modelos teóricos para conceptualizar diferentes tipos de factores protectores, la exploración de las vías causales y los mecanismos que median una mayor resiliencia, y la investigación de factores protectores y resiliencia en poblaciones particularmente vulnerables.

Los factores protectores contra la depresión van desde los que afectan al individuo y su familia hasta los que corresponden a la comunidad en general. Incluyen tener trabajo²⁴³, utilizar estrategias de afrontamiento positivas²⁴⁴, tener relaciones familiares más cercanas²⁴⁵, residir donde la propia densidad étnica es más elevada²⁴⁶ y tener más interacciones sociales²⁴⁷.

La investigación sobre los mecanismos causales y procesos subyacentes a la resiliencia contra la depresión se encuentra en una etapa sorprendentemente temprana. La investigación de factores genéticos y ambientales es necesaria para definir estos mecanismos, lo que puede implicar procesos cognitivo-afectivos específicos, circuitos neuronales y mecanismos moleculares. Algunos hallazgos tienen una clara relevancia clínica: por ejemplo, el trabajo sobre los mecanismos subyacentes al impacto protector de una dieta y un peso saludables^{218,248}, la disminución del consumo de sustancias²⁴⁹, el aumento de la capacidad cardiorrespiratoria²⁵⁰ y el entorno laboral y de vida positivo^{219, 222}.

Cabe destacar que hay una literatura creciente sobre los apoyos y “mejoras” asociadas con el bienestar en poblaciones particularmente vulnerables, como mujeres en el posparto²⁵¹, cuidadores²²⁹, y lesbianas, gays, bisexuales y transgénero²⁵².

Una entrevista clínica exhaustiva en un paciente con depresión debe incluir un historial de factores protectores y resiliencia contra factores estresantes. Nesse²⁵³ ha utilizado el acrónimo SOCIAL (de las siglas en inglés *Social resources, Occupation, Children, Income, Abilities, Love*) para designar factores protectores clave que deben abordarse en dicha historia: recursos sociales, incluidos amigos, grupos e influencia social; ocupación, ya sea trabajo remunerado u otras funciones sociales; niños y familia, incluidos parientes; ingresos y fuentes de recursos materiales; habilidades, apariencia, salud, tiempo y otros recursos personales; y amor y sexo en una relación íntima.

Para cada uno de estos recursos, varias preguntas de seguimiento pueden ayudar al profesional clínico a comprender mejor a la persona y sus recursos. Así, por ejemplo, ¿existen formas seguras de obtener suficientes cantidades de este recurso?, ¿qué importancia tiene este recurso para usted?, ¿existe una brecha entre lo que quiere y lo que tiene?, ¿cuáles son las principales cosas que está tratando de hacer, obtener o prevenir en esa área?

Se han desarrollado varios instrumentos autoadministrados de resiliencia para su uso en contextos de investigación²⁵⁴. La Escala de Resiliencia de Connor-Davidson²⁵⁵ puede tener especial interés para los profesionales clínicos, porque parece sensible a los cambios durante el tratamiento. Se ha estudiado una versión de esta escala de 10 apartados en una variedad de poblaciones; estos apartados reflejan la capacidad para tolerar experiencias como cambios o problemas personales²⁵⁶. La Escala Breve de Resiliencia²⁵⁷ se enfoca en la capacidad de recuperarse de los factores estresantes de la vida; es una escala de 6 apartados que nuevamente se podría considerar para uso clínico.

Los instrumentos de autoinforme de las percepciones de apoyo social, como la Escala Multidimensional de Apoyo Social Percibido (MSPSS)²⁵⁸, y las percepciones del rango social, como la Escala Subjetiva de la Posición Social de McArthur (MSSSS)²⁵⁹, también pueden ser útiles para evaluar factores protectores, aunque se necesita más investigación sobre su utilidad clínica. MSPSS es una escala autoadministrada de 12 apartados sobre el apoyo social evaluado subjetivamente que se recibe de la familia, amigos y otras personas importantes. MSSSS es una escala visual de dos apartados que evalúa subjetivamente el rango social. El instrumento comprende un dibujo de dos escaleras en donde se ubican las personas; la primera evalúa la ubicación en la sociedad y la segunda evalúa la ubicación en la comunidad.

El conocimiento sobre los factores protectores puede afectar el plan de manejo de la depresión. Cuando hay factores protectores presentes, se puede fomentar su mantenimiento y, a la inversa, cuando no hay factores protectores modificables, abordar esto puede ser parte de la focalización del tratamiento. Existe, por ejemplo, una base de evidencia creciente sobre el valor de la dieta sana y el ejercicio en el manejo de la depresión²⁶⁰.

Se pueden considerar los tratamientos de la depresión que incluyen un enfoque en mejorar la resiliencia²⁶¹⁻²⁶³. Existe una base de evidencia creciente, por ejemplo, sobre el valor de la terapia cognitiva basada en la atención plena (MBCT) y la terapia de aceptación y compromiso (ACT) en el tratamiento de la depresión, aunque se necesita más investigación para determinar qué pacientes se podrían beneficiar más de estas terapias²⁶⁴⁻²⁶⁶.

ESQUEMAS COGNITIVOS DISFUNCIONALES

Los pacientes deprimidos tienden a tener esquemas cognitivos disfuncionales que se caracterizan por temas de pérdida, fracaso, inutilidad y rechazo, lo que conduce a percepciones negativas de sí mismos, del mundo y del futuro (la tríada cognitiva) y sesgos negativos en el procesamiento de la información^{267,268}.

La formulación de esquemas cognitivos disfuncionales ha allanado el terreno para el desarrollo de la terapia cognitiva²⁶⁸ y los posteriores refinamientos psicoterapéuticos englobados bajo la rúbrica de estrategias cognitivo conductuales²⁶⁹. La reestructuración cognitiva es una parte central de este enfoque: los esquemas pueden modificarse en el curso de la psicoterapia para lograr un papel funcional^{268,269}.

Además de una entrevista acerca del historial de vida y el uso de un diario, se dispone de inventarios para identificar esquemas cognitivos disfuncionales²⁶⁹. Se han desarrollado y validado cuestionarios detallados, como la Escala de Actitud Disfuncional²⁷⁰ y listas de cotejo breves, como el Inventario de Esquemas²⁶⁹.

En personas con depresión, los sesgos cognitivos negativos se asocian con frecuencia con una capacidad deficiente para utilizar recuerdos pasados para mitigar los estados de ánimo actuales²⁷¹. Se ha dirigido la atención a los esquemas cognitivos que en la depresión obstaculizan los niveles equilibrados de bienestar psicológico (es decir, dominio del entorno, crecimiento personal, propósito en la vida, autonomía, autoaceptación y relaciones positivas con los demás)²⁷². Un inventario de autoevaluación ampliamente utilizado y validado, las Escalas de Bienestar Psicológico²⁷³, está orientado a detectar tales deficiencias.

También se dispone de instrumentos específicos para evaluar la eutimia (presencia de afectos positivos y bienestar psicológico, es decir, equilibrio e integración de fuerzas psíquicas, visión unificadora de la vida que guía acciones y sentimientos, y resistencia al estrés)^{272,274}. Incluyen una breve escala de autoevaluación (la Escala de Eutimia) y una Entrevista Clínica para la Eutimia^{272,274}.

Es un supuesto común que la evaluación de los esquemas cognitivos disfuncionales en la depresión solo es relevante para el desempeño de las terapias cognitivo conductuales²⁶⁹ o las estrategias psicoterapéuticas que mejoran el bienestar²⁷². Hay evidencia que cuestiona estos puntos de vista.

En el contexto de un episodio de depresión, la exploración de los sesgos cognitivos puede proporcionar información adicional sobre aspectos clínicos desafiantes, como pensamientos suicidas y dolor mental^{267,275,276}, y el peso de las circunstancias ambientales estresantes²⁷⁷. Por ejemplo, la desesperanza intensa y la falta de propósito en la vida pueden aumentar el riesgo de suicidio^{267,275}. Un paciente que muestra un buen control de los síntomas con la farmacoterapia, pero que está expuesto a eventos vitales importantes y tiene esquemas cognitivos disfuncionales, puede necesitar psicoterapia adicional.

Estudios prospectivos han demostrado que un procesamiento auto-referencial negativamente sesgado se asocia con una peor evolución clínica²⁷¹. A la inversa, la existencia de áreas de bienestar psicológico no afectadas puede predecir una evolución más favorable²⁷⁸.

La importancia de evaluar esquemas cognitivos disfuncionales aumenta cuando los pacientes han logrado mejorar su cuadro sintomático con farmacoterapia y/o psicoterapia. Los esquemas negativos pueden persistir, aunque sea a nivel latente, después de la remisión de un episodio depresivo²⁶⁷, y desencadenar pensamientos automáticos negativos cuando son activados por eventos de la vida, lo que lleva a recurrencias de la enfermedad.

Se ha comunicado que los esquemas cognitivos disfuncionales pueden predecir la aparición de un nuevo episodio depresivo²⁷⁹. Durante la etapa de remisión, su evaluación puede sugerir el uso de terapias cognitivo conductuales y/o estrategias psicoterapéuticas que mejoran el bienestar para mejorar la sintomatología residual y, por lo tanto, el resultado a largo plazo en la depresión¹³⁵.

Además, es probable que los esquemas cognitivos disfuncionales (p. ej., “no importa lo que haga, no funcionará”, “siempre debo tener el control”) afecten las actitudes del individuo hacia la medicación²⁸⁰. Si un paciente tiene problemas con la adherencia a los medicamentos antidepresivos, esta es un área clínica que vale la pena explorar. El Inventario de Actitud hacia los Fármacos es un cuestionario breve²⁸⁰ que puede facilitar dicha exploración.

En resumen, la evaluación de los esquemas cognitivos disfuncionales durante las manifestaciones agudas del trastorno depresivo, y en particular después de la remisión, puede delimitar diferencias importantes relevantes para el pronóstico y tratamiento en pacientes que, de otra manera, parecen ser engañosamente similares porque comparten el mismo diagnóstico.

DISCUSIÓN

Este artículo proporciona una descripción sistemática de los dominios destacados que deben tenerse en cuenta en el esfuerzo actualmente en curso para personalizar el tratamiento de la depresión. Se revisan los instrumentos de evaluación que se han desarrollado para evaluar estos dominios, con especial atención a su idoneidad para su uso en la práctica clínica habitual. Se resume la evidencia de la investigación preliminar sobre la relevancia de cada dominio para las decisiones de tratamiento, y se enfatizan las principales necesidades no satisfechas que deben abordarse con estudios adicionales. Cuando la evidencia disponible proporciona indicaciones sobre cómo el manejo de la depresión ya se puede personalizar hasta cierto punto en la situación actual de incertidumbre, se destacan estas indicaciones.

Los objetivos de este esfuerzo son: a) reforzar el interés que ha resurgido actualmente en la personalización del tratamiento de la depresión; b) ayudar a identificar las variables que se deben tener en cuenta al desarrollar estrategias de aprendizaje automático u otros modelos de predicción complejos en este campo; c) ayudar a la selección de instrumentos de evaluación sencillos, preferentemente autoadministrados, que puedan incluirse en cuestionarios completos o baterías de medidas para ser probadas en estudios observacionales a gran escala; y d) apoyar a los profesionales clínicos en sus tentativas por personalizar el tratamiento de la depresión incluso hoy en día, ante la falta de herramientas de decisión estandarizadas que estén validadas por la investigación.

Se podría argumentar que la mayoría de los profesionales clínicos son conscientes de que la depresión es un síndrome heterogéneo y que algunos de ellos han desarrollado sus propios criterios para la selección del antidepresivo y/o psicoterapia óptimos en el paciente individual. Estos criterios suelen basarse en su experiencia personal, su interacción con colegas experimentados, o trabajos o presentaciones en reuniones que se centran en los mecanismos de acción de los antidepresivos, que suelen representar una guía para la toma de decisiones clínicas más allá de la evidencia proporcionada por los ensayos clínicos²⁸¹. En consecuencia, es probable que la mayoría de los profesionales clínicos acojan con agrado el esfuerzo continuado para hacer que la caracterización del paciente individual que ha recibido un diagnóstico de depresión sea más sistemática. Es más probable que esto suceda si se contemplan diferentes niveles y modalidades de caracterización, teniendo en cuenta diferentes escenarios del mundo real en términos de recursos disponibles, contexto socio-cultural (incluidas las necesidades de poblaciones especiales como minorías étnicas), organización del sistema de atención sanitaria y tradiciones clínicas.

Es cierto que a muchos profesionales clínicos no les gusta utilizar instrumentos de evaluación formales en su práctica habitual, y que ni siquiera los sistemas de diagnóstico formales se utilizan de forma rutinaria en el ámbito clínico. Sin embargo, nuestra experiencia con el DSM-III y sus sucesores es muy reveladora a este respecto. Aunque estos manuales diagnósticos no se utilizan con

frecuencia en la práctica habitual, la mayoría de los profesionales clínicos han incorporado varios elementos de su descripción de los trastornos mentales individuales en sus prototipos personales de estos trastornos, lo que posiblemente ha hecho que la fiabilidad del diagnóstico psiquiátrico, aunque lejos de ser óptima, ciertamente sea mejor que en la década de 1970. Algo similar puede suceder si se desarrollan herramientas de apoyo a la toma de decisiones para la personalización del manejo de la depresión y otros trastornos psiquiátricos: aunque estas herramientas pueden ser utilizadas formalmente solo por una minoría de profesionales clínicos, la mayoría pueden incorporar varios de sus elementos en su caracterización de pacientes individuales, para lograr que esta caracterización sea más fiable y útil de lo que es en la actualidad.

Los organismos reguladores han fomentado en las últimas décadas la documentación de la “equivalencia” de cualquier medicamento antidepresivo de reciente desarrollo a uno ya consolidado, desalentando implícitamente la búsqueda de las “diferencias” entre esos medicamentos y, en consecuencia, la búsqueda de un emparejamiento entre las características de los pacientes deprimidos individuales y las intervenciones individuales disponibles. No es sorprendente que, en los ensayos clínicos, la caracterización de los pacientes deprimidos reclutados sea a menudo algo burda, principalmente limitada a la administración de una escala de evaluación de la depresión. Las comparaciones entre medicamentos antidepresivos y psicoterapias, y entre diferentes técnicas psicoterapéuticas, han adolecido de la misma limitación, generando así una evidencia de investigación que parece sugerir que casi todos los tratamientos para la depresión, al ser “equivalentes”, son intercambiables entre sí. Sin embargo, incluso con una información tan limitada procedente de ensayos clínicos, los análisis secundarios recientes de las bases de datos disponibles están documentando que, de hecho, puede haber variables clínicas asociadas con la respuesta a diferentes fármacos antidepresivos y/o a la medicación antidepresiva frente a psicoterapias específicas^{11,12}. El presente artículo tiene como objetivo fomentar y respaldar estos avances, que claramente requieren grandes muestras de pacientes (es decir, combinar los resultados de diferentes estudios utilizando los mismos instrumentos de evaluación) y el uso de estrategias innovadoras de análisis de datos.

Nuestra revisión también indica que el tratamiento de pacientes con diagnóstico de depresión puede personalizarse incluso hoy en día, en varios aspectos, más allá de la elección de un determinado medicamento antidepresivo o psicoterapia. Varias secciones del artículo, como las de neurocognición y comorbilidades físicas, destacan que el tratamiento moderno de la depresión se está volviendo cada vez más complejo, y que algunos de sus componentes ya pueden estar personalizarse de manera fiable en la práctica clínica habitual sobre la base de la evidencia de investigación disponible.

Nos gustaría enfatizar una vez más que el enfoque de este artículo en variables clínicas no significa que estemos subestimando el esfuerzo actualmente en curso para identificar marcadores biológicos que puedan ayudar en la personalización del tratamiento de la depresión. Puede haber diferentes opiniones sobre el estado actual de esta línea de investigación, pero creemos que todavía ningún marcador biológico está listo para su uso en la práctica clínica habitual. Por otro lado, sí creemos que una caracterización clínica más precisa de los pacientes deprimidos, más allá del diagnóstico sindrómico, puede apoyar significativamente el desarrollo de estos marcadores, así como la identificación de subtipos de depresión más homogéneos.

El esfuerzo reflejado en este documento es obviamente un trabajo en progreso. Recibimos con beneplácito los comentarios y aportaciones que puedan ser considerados en una futura actualización de esta publicación.

AGRADECIMIENTOS

Joshua R. Oltmanns (University of Kentucky, Lexington, KY, USA) contribuyó a la sección sobre rasgos de la personalidad. Johan Detraux y Davy Vancampfort (University Psychiatric Centre KU Leuven, Kortenberg, Belgium) contribuyó a la sección sobre comorbilidad física.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maj M. Why the clinical utility of diagnostic categories in psychiatry is intrinsically limited and how we can use new approaches to complement them. *World Psychiatry* 2018;17:121-2.
2. Simon GE, Perlis RH. Personalized medicine for depression: can we match patients with treatments? *Am J Psychiatry* 2010;167:1445-55.
3. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.
4. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:179-200.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2018.
6. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association, 2010.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
8. World Health Organization. ICD-11 guidelines. <https://gcp.network/en/>.
9. Rabinowitz J, Werbeloff N, Mandel FS et al. Initial depression severity and response to antidepressants v. placebo: patient-level data analysis from 34 randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2016;209:427-8.
10. Driessen E, Cuijpers P, Hollon SD et al. Does pretreatment severity moderate the efficacy of psychological treatment of adult outpatient depression? A meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2010;78:668-80.
11. Chekroud AM, Gueorguieva R, Krumholz HM et al. Reevaluating the efficacy and predictability of antidepressant treatments. A symptom clustering approach. *JAMA Psychiatry* 2017;74:370-8.
12. Boschloo L, Bekhuis E, Weitz ES et al. The symptom-specific efficacy of antidepressant medication vs. cognitive behavioral therapy in the treatment of depression: results from an individual patient data meta-analysis. *World Psychiatry* 2019;18:183-91.
13. Chekroud AM, Zotti RJ, Shehzad Z et al. Cross-trial prediction of treatment outcome in depression: a machine learning approach. *Lancet Psychiatry* 2016;3:243-50.
14. Iniesta R, Malki K, Maier W et al. Combining clinical variables to optimize prediction of antidepressant treatment outcomes. *J Psychiatr Res* 2016;78:94-102.
15. Kessler RC. The potential of predictive analytics to provide clinical decision support in depression treatment planning. *Curr Opin Psychiatry* 2018;31:32-9.
16. Howard L, Khalifeh H. Perinatal mental health: a review of progress and challenges. *World Psychiatry* 2020;19:313-27.
17. Zimmerman M, McGlinchey JB, Young D et al. Diagnosing major depressive disorder I. A psychometric evaluation of the DSM-IV symptom criteria. *J Nerv Ment Dis* 2006;194:158-63.
18. McGlinchey JB, Zimmerman M, Young D et al. Diagnosing major depressive disorder VIII. Are some symptoms better than others? *J Nerv Ment Dis* 2006;194:785-90.
19. Fried EI, Epskamp S, Nesse RM et al. What are “good” depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis. *J Affect Disord* 2016;189:314-20.

20. Haroz EE, Ritchey M, Bass JK et al. How is depression experienced around the world? A systematic review of qualitative literature. *Soc Sci Med* 2017;183:151-62.
21. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
22. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
23. Beck AT, Ward CH, Mendelson M et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
24. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977;1:385-401.
25. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM et al. The 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry* 2003;54:573-83.
26. Rush AJ, Gullion CM, Basco MR et al. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): psychometric properties. *Psychol Med* 1996;26:477-86.
27. Zung WWK. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965;12:63-70.
28. Fried EI. The 52 symptoms of major depression: lack of content overlap among seven common depression scales. *J Affect Disord* 2017;208:191-7.
29. Martin LA, Neighbors HW, Griffith DM. The experience of symptoms of depression in men vs women. Analysis of the National Comorbidity Survey Replication. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1100-6.
30. Magovcevic M, Addis ME. The Masculine Depression Scale: development and psychometric evaluation. *Psychol Men Masc* 2008;9:117-32.
31. Reed GM, First MB, Kogan CS et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and developmental disorders. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
32. Uher R, Farmer A, Maier W et al. Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. *Psychol Med* 2008;38:289-300.
33. Li Y, Aggen S, Shi S et al. The structure of the symptoms of major depression: exploratory and confirmatory factor analysis in depressed Han Chinese women. *Psychol Med* 2014;44:1391-1401.
34. Fava M, Rush AJ, Alpert JE et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2008;165:342-51.
35. Davidson JR, Meoni P, Haudiquet V et al. Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. *Depress Anxiety* 2002;16:4-13.
36. Uher R, Perlis RH, Henigsberg N et al. Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychol Med* 2012;42:967-80.
37. Uher R, Maier W, Hauser J et al. Differential efficacy of escitalopram and nortriptyline on dimensional measures of depression. *Br J Psychiatry* 2009;194:252-9.
38. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological treatments. *Can J Psychiatry* 2016;61:540-60.
39. Kraemer HC. Discovering, comparing, and combining moderators of treatment on outcome after randomized clinical trials: a parametric approach. *Stat Med* 2013;32:1964-73.
40. Kessler RC, van Loo HM, Wardenaar KJ et al. Using patient self-reports to study heterogeneity of treatment effects in major depressive disorder. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2017;26:22-36.
41. Pedrelli P, Blais MA, Alpert JE et al. Reliability and validity of the Symptoms of Depression Questionnaire (SDQ). *CNS Spectr* 2014;19:535-46.
42. Dong M, Zeng LN, Lu L et al. Prevalence of suicide attempt in individuals with major depressive disorder: a meta-analysis of observational surveys. *Psychol Med* 2019;49:1691-1704.
43. Franklin JC, Ribeiro JD, Fox KR et al. Risk factors for suicidal thoughts and behaviors: a meta-analysis of 50 years of research. *Psychol Bull* 2017;143:187-232.
44. Posner K, Brown GK, Stanley B et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry* 2011;168:1266-77.
45. Trivedi MH, Wisniewski SR, Morris DW et al. Concise Health Risk Tracking scale: a brief self-report and clinician rating of suicidal risk. *J Clin Psychiatry* 2011;72:757-64.
46. Hirschfeld RMA, Williams JBW, Spitzer RL et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *J Clin Psychiatry* 2000;157:1873-5.
47. Parker G, Fletcher K, Barrett M et al. Screening for bipolar disorder: the utility and comparative properties of the MSS and MDQ measures. *J Affect Disord* 2008;109:83-9.
48. Zimmerman M, Coryell W, Pfohl B et al. The validity of four definitions of endogenous depression. II. Clinical, demographic, familial, and psychosocial correlates. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:234-44.
49. Parker G, McCraw S, Blanch B et al. Discriminating melancholic and non-melancholic depression by prototypic clinical features. *J Affect Disord* 2013;144:199-207.
50. Melartin T, Leskela U, Rytala H et al. Co-morbidity and stability of melancholic features in DSM-IV major depressive disorder. *Psychol Med* 2004;34:1443-52.
51. Coryell W. The facets of melancholia. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115(Suppl. 433):31-6.
52. Brown WA. Treatment response in melancholia. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115(Suppl. 433):125-9.
53. Cuijpers P, Weitz E, Lamers F et al. Melancholic and atypical depression as predictor and moderator of outcome in cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for adult depression. *Depress Anxiety* 2017;34:246-56.
54. Perry PJ. Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Affect Disord* 1996;39:1-6.
55. Taylor MA, Fink M. Restoring melancholia in the classification of mood disorders. *J Affect Disord* 2008;105:1-14.
56. Amsterdam JD. Selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in severe and melancholic depression. *J Psychopharmacol* 1998;12(Suppl. B):S99-111.
57. Malhi GS, Bassett D, Boyce P et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49:1087-206.
58. Maj M, Pirozzi R, Di Caprio EL. Major depression with mood-congruent psychotic features: a distinct diagnostic entity or a more severe subtype of depression? *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:439-44.
59. Wijkstra J, Lijmer J, Burger H et al. Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD004044.
60. First MB, Williams JBW, Karg RS et al. Structured Clinical Interview for DSM-5 - Research Version (SCID-5-RV). Arlington: American Psychiatric Publishing, 2015.
61. Zimmerman M, Chelminski I. A scale to screen for axis I disorders in psychiatric outpatients: performance of the Psychiatric Diagnostic Screening Questionnaire. *Psychol Med* 2006;36:1601-11.
62. Benazzi F. Reviewing the diagnostic validity and utility of mixed depression (depressive mixed states). *Eur Psychiatry* 2008;23:40-8.
63. Koukopoulos A, Sani G, Ghaemi SN. Mixed features of depression: why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV). *Br J Psychiatry* 2013;203:3-5.
64. Rosenblat JD, McIntyre RS. Treatment recommendations for DSM-5-defined mixed features. *CNS Spectr* 2017;22:147-54.
65. Stahl SM, Morrisette DA, Faedda G et al. Guidelines for the recognition and management of mixed depression. *CNS Spectr* 2017;22:203-19.
66. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-35.
67. Zimmerman M, Chelminski I, Young D et al. A clinically useful self-report measure of the DSM-5 mixed features specifier of major depressive disorder. *J Affect Disord* 2014;168:357-62.
68. Zimmerman M, Martin J, McGonigal P et al. Validity of the DSM-5 anxious distress specifier for major depressive disorder. *Depress Anxiety* 2019;36:31-8.
69. Papakostas G, Stahl S, Krishen A et al. Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of major depressive disorder with high levels of anxiety (anxious depression): a pooled analysis of 10 studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1287-92.
70. Zimmerman M, Kerr S, Kiefer R et al. What is anxious depression? Overlap and agreement between different definitions. *J Psychiatr Res* 2019;109:133-8.
71. Zimmerman M, Chelminski I, Young D et al. A clinically useful self-report measure of the DSM-5 anxious distress specifier for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2014;75:601-7.

72. Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ et al. Phenelzine versus imipramine in the treatment of probable atypical depression: defining syndrome boundaries of selective MAOI responders. *Am J Psychiatry* 1988;145:306-11.
73. Łojko D, Rybakowski JK. Atypical depression: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:2447-56.
74. Meesters Y, Gordijn MC. Seasonal affective disorder, winter type: current insights and treatment options. *Psychol Res Behav Manag* 2016;9:317-27.
75. Pjrek E, Friedrich ME, Cambioli L et al. The efficacy of light therapy in the treatment of seasonal affective disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychother Psychosom* 2020;89:17-24.
76. Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, Gaynes BN et al. Second-generation antidepressants for preventing seasonal affective disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3:CD011268.
77. Forneris CA, Nussbaumer-Streit B, Morgan LC et al. Psychological therapies for preventing seasonal affective disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;5:CD011270.
78. Nussbaumer-Streit B, Forneris CA, Morgan LC et al. Light therapy for preventing seasonal affective disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3:CD011269.
79. Rosenthal NE, Bradt GJ, Wehr TA. Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ). Bethesda: National Institute of Mental Health, 1984.
80. Thompson C, Cowan A. The Seasonal Health Questionnaire: a preliminary validation of a new instrument to screen for seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 2016;64:89-98.
81. Zimmerman M, Posternak MA, Friedman M et al. Which factors influence psychiatrists' selection of an antidepressant? *Am J Psychiatry* 2004;161:1285-9.
82. Zimmerman M, Morgan TA, Stanton K. The severity of psychiatric disorders. *World Psychiatry* 2018;17:258-75.
83. O'Sullivan RL, Fava M, Agustin C et al. Sensitivity of the six-item Hamilton Depression Rating Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:379-84.
84. Zimmerman M, Chelminski I, McGlinchey JB et al. A clinically useful depression outcome scale. *Compr Psychiatry* 2008;49:131-40.
85. Kroenke K, Spitzer R, Williams J. The PHQ-9. Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Int Med* 2001;16:606-13.
86. Zimmerman M, Martinez J, Friedman M et al. How can we use depression severity to guide treatment selection when measures of depression categorize patients differently? *J Clin Psychiatry* 2012;73:1287-91.
87. Khan A, Leventhal RM, Khan SR et al. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:40-5.
88. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:e45.
89. Mosca D, Zhang M, Prieto R et al. Efficacy of desvenlafaxine compared with placebo in major depressive disorder patients by age group and severity of depression at baseline. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37:182-92.
90. Weitz ES, Hollon SD, Twisk J et al. Baseline depression severity as moderator of depression outcomes between cognitive behavioral therapy vs pharmacotherapy: an individual patient data meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1102-9.
91. Lorenzo-Luaces L, Zimmerman M, Cuijpers P. Are studies of psychotherapies for depression more or less generalizable than studies of antidepressants? *J Affect Disord* 2018;234:8-13.
92. Guo T, Xiang YT, Xiao L et al. Measurement-based care versus standard care for major depression: a randomized controlled trial with blind raters. *Am J Psychiatry* 2015;172:1004-13.
93. Yeung AS, Jing Y, Brennenman SK et al. Clinical Outcomes in Measurement-based Treatment (COMET): a trial of depression monitoring and feedback to primary care physicians. *Depress Anxiety* 2012;29:865-73.
94. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety* 2013;30:515-27.
95. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med* 2011;41:1165-74.
96. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ et al. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2014;44:2029-40.
97. McIntyre RS, Soczynska JZ, Woldeyohannes HO et al. The impact of cognitive impairment on perceived workforce performance: results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *Compr Psychiatry* 2015;56:279-82.
98. McIntyre RS, Anderson N, Baune BT et al. Expert consensus on screening and assessment of cognition in psychiatry. *CNS Spectr* 2019;24:154-62.
99. Millan MJ, Agid Y, Brüne M et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:141-68.
100. Gorwood P, Corruble E, Falissard B et al. Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients. *Am J Psychiatry* 2008;165:731-9.
101. Roddy DW, Farrell C, Doolin K et al. The hippocampus in depression: more than the sum of its parts? Advanced hippocampal substructure segmentation in depression. *Biol Psychiatry* 2019;85:487-97.
102. Zuckerman H, Pan Z, Park C et al. Recognition and treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Front Psychiatry* 2018;9:655.
103. Harrison JE, Lam RW, Baune BT et al. Selection of cognitive tests for trials of therapeutic agents. *Lancet Psychiatry* 2016;3:499.
104. McIntyre RS, Best MW, Bowie CR et al. The THINC-integrated tool (THINCit) screening assessment for cognitive dysfunction: validation in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2017;78:873-81.
105. Mansur RB, Cha DS, Woldeyohannes HO et al. Diabetes mellitus and disturbances in brain connectivity: a bidirectional relationship? *Neuromolecular Med* 2014;16:658-68.
106. Hammar Å, Semkowska M, Borgen IMH et al. A pilot study of cognitive remediation in remitted major depressive disorder patients. *Appl Neuropsychol Adult* (in press).
107. Listunova L, Bartolovic M, Kienzle J et al. Predictors of cognitive remediation therapy improvement in (partially) remitted unipolar depression. *J Affect Disord* 2020;264:40-9.
108. Brondino N, Rocchetti M, Fusar-Poli L et al. A systematic review of cognitive effects of exercise in depression. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:285-95.
109. Abdel Latif A, Nasreldin M, Abdel Kader A et al. A randomized study comparing the short-term neurocognitive outcome of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with depression. *J Psychiatr Pract* 2020;26:23-36.
110. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:1557-67.
111. Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;19:pyv082.
112. Connolly SL, Alloy LB. Rumination interacts with life stress to predict depressive symptoms: an ecological momentary assessment study. *Behav Res Ther* 2017;97:86-95.
113. Demyttenaere K, Enzlin P, Dewé W et al. Compliance with antidepressants in a primary care setting. 2: The influence of gender and type of impairment. *J Clin Psychiatry* 2001;62:34-7.
114. Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA et al. How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective. *Am J Psychiatry* 2006;163:148-50.
115. Demyttenaere K, Donneau AF, Albert A et al. What is important in being cured from depression? Discordance between physicians and patients (1). *J Affect Disord* 2015;174:390-6.
116. De Fruyt J, Demyttenaere K. Quality of life measurement in antidepressant trials: is there an added value? *Psychother Psychosom* 2009;78:212-9.
117. Theofilou P. Quality of life: definition and measurement. *Eur J Psychol* 2013;9:150-62.
118. Moos RH, Nichol AC, Moos BS. Global Assessment of Functioning ratings and the allocation and outcomes of mental health services. *Psychiatr Serv* 2002;53:730-7.
119. RAND Health Care. 36-Item Short Form Survey (SF-36). www.rand.org.
120. World Health Organization. WHO Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS 2.0). www.who.int.
121. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). www.who.int.
122. World Health Organization. Model Disability Survey. www.who.int.
123. Endicott J, Nee J, Harrison W et al. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:321-6.

124. Demyttenaere K, Mortier P, Kiekens G et al. Is there enough "interest in and pleasure in" the concept of depression? The development of the Leuven Affect and Pleasure Scale (LAPS). *CNS Spectr* 2019;24:265-74.
125. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Guidelines on measuring subjective well-being. www.oecd.org.
126. Skantze K, Malm U. A new approach to facilitation of working alliances based on patients' quality of life goals. *Nord J Psychiatry* 1994;48:37-55.
127. Carpinello B, Lai GL, Pariante CM et al. Symptoms, standards of living and subjective quality of life: a comparative study of schizophrenic and depressed out-patients. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:235-41.
128. Demyttenaere K, Donneau AF, Albert A et al. What is important in being cured from depression: does discordance between physicians and patients matter? (2). *J Affect Disord* 2015;174:372-7.
129. Barry MJ, Edgman-Levitan S. Shared decision making – the pinnacle of patient-centered care. *N Engl J Med* 2012;366:780-1.
130. Cuijpers P. Targets and outcomes of psychotherapies for mental disorders: an overview. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
131. Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:225-30.
132. Cosci F, Fava GA. Staging of mental disorders: systematic review. *Psychother Psychosom* 2013;82:20-34.
133. Detre TP, Jarecki H. Modern psychiatric treatment. Philadelphia: Lippincott, 1971.
134. Klein DN, Shankman SA, Rose S. Ten-year prospective follow-up study of the naturalistic course of dysthymic disorder and double depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:872-80.
135. Guidi J, Tomba E, Cosci F et al. The role of staging in planning psychotherapeutic interventions in depression. *J Clin Psychiatry* 2017;78:456-63.
136. Guidi J, Tomba E, Fava GA. The sequential integration of pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of major depressive disorder: a metaanalysis of the sequential model and a critical review of the literature. *Am J Psychiatry* 2016;173:128-37.
137. Von Wolff A, Holzel LP, Westphal A et al. Combination of pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of chronic depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2012;12:61.
138. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant non-responders. *J Clin Psychiatry* 1997;58:23-9.
139. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:83-91.
140. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:649-59.
141. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C et al. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry* 2009;70:177-84.
142. Widiger TA (ed). The Oxford handbook of the five-factor model. New York: Oxford University Press, 2017.
143. Tackett JL, Lahey B. Neuroticism. In: Widiger TA (ed). The Oxford handbook of the five factor model. New York: Oxford University Press, 2017:39-56.
144. Widiger T, Oltmanns JR. Neuroticism is a fundamental domain of personality with enormous public health implications. *World Psychiatry* 2017;16:144-5.
145. Sauer-Zavala S, Wilner JG, Barlow DH. Addressing neuroticism in psychological treatment. *Personal Disord* 2017;8:191-8.
146. Mullins-Sweatt SN, Hopwood CJ, Chmielewski M et al. Treatment of personality pathology through the lens of the hierarchical taxonomy of psychopathology: developing a research agenda. *Pers Ment Health* 2020;14:123-41.
147. Presnall J. Disorders of personality: clinical treatment from a five factor model perspective. In: Widiger TA, Costa PT (eds). Personality disorders and the five-factor model of personality. Washington: American Psychological Association, 2013:409-32.
148. Bagby RM, Quilty LC, Segal ZV et al. Personality and differential treatment response in major depression: a randomized controlled trial comparing cognitive-behavioural therapy and pharmacotherapy. *Can J Psychiatry* 2008;53:361-70.
149. Mulder RT, Horwood J, Tyrer P et al. Validating the proposed ICD-11 domains. *Pers Ment Health* 2016;10:84-95.
150. Dixon-Gordon KL, Turner BJ, Chapman AL. Psychotherapy for personality disorders. *Int Rev Psychiatry* 2011;23:282-302.
151. Cuijpers P, Reynolds CF 3rd, Donker T et al. Personalized treatment of adult depression: medication, psychotherapy, or both? A systematic review. *Depress Anxiety* 2012;29:855-64.
152. Joyce PR, McKenzie JM, Carter JD et al. Temperament, character and personality disorders as predictors of response to interpersonal psychotherapy and cognitive-behavioural therapy for depression. *Br J Psychiatry* 2007;190:503-8.
153. Costa PT, McCrae RR. Revised NEO Personality Inventory (NEO PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual. Odessa: Psychological Assessment Resources, 1992.
154. Goldberg LR, Johnson JA, Eber HW et al. The international personality item pool and the future of public-domain personality measures. *J Res Pers* 2006;40:84-96.
155. Mullins-Sweatt SN, Jamerson JE, Samuel DB et al. Psychometric properties of an abbreviated instrument of the five-factor model. *Assessment* 2006;13:119-37.
156. Soto CJ, John OP. The next Big Five Inventory (BFI-2): developing and assessing a hierarchical model with 15 facets to enhance bandwidth, fidelity, and predictive power. *J Pers Soc Psychol* 2017;113:117-43.
157. Krueger RF, Derringer J, Markon KE et al. Initial construction of a maladaptive personality trait model and inventory for DSM-5. *Psychol Med* 2012;42:1879-90.
158. Oltmanns JR, Widiger TA. A self-report measure for the ICD-11 dimensional trait model proposal: the Personality Inventory for ICD-11. *Psychol Assess* 2018;30:154-69.
159. Bagby RM, Farvolden P. The Personality Diagnostic Questionnaire-4 (PDQ-4). In: Hilsenroth MJ, Segal DL, Hersen M (eds). Comprehensive handbook of psychological assessment, Vol. 2. New York: Wiley, 2004:122-33.
160. Widiger TA, Smith GT. Personality and psychopathology. In: John OP, Robins R, Pervin LA (eds). Handbook of personality: theory and research, 3rd ed. New York: Guilford, 2008:743-69.
161. Copeland WE, Shanahan L, Costello J et al. Childhood and adolescent psychiatric disorders as predictors of young adult disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:764-72.
162. Kendler KS. Major depression and generalised anxiety disorder: same genes, (partly) different environments – Revisited. *Br J Psychiatry* 1996;168(Suppl. 30):68-75.
163. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med* 2006;166:1092-7.
164. Meyer TJ, Miller ML, Metzger R et al. Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behav Res Ther* 1990;6:487-95.
165. Liebowitz MR. Social phobia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1987;22:141-73.
166. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA et al. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale: II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1012-6.
167. Foa EB. Posttraumatic Stress Diagnostic Scale: manual. Minneapolis: National Computer Systems, 1995.
168. Conners CK, Erhardt D, Sparrow EP. Conners Adult ADHD Rating Scales (CAARS). North Tonawanda: Multi-Health Systems, 1999.
169. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB et al. The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for use in primary care, 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2001.
170. Skinner HA. The drug abuse screening test. *Addict Behav* 1982;7:363-71.
171. De Hert M, Correll CU, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
172. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015;14:119-36.
173. Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. *Lancet Psychiatry* 2019;6:675-712.
174. De Hert M, Detraux J. Reversing the downward spiral for people with severe mental illness through educational innovations. *World Psychiatry* 2017;16:41-2.
175. Vancampfort D, Correll CU, Wampers M et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a metaanalysis of prevalences and moderating variables. *Psychol Med* 2014;44:2017-28.

176. De Hert M, Cohen D, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry* 2011;10:138-51.
177. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2018;138:e426-83.
178. De Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2018; 20:31-40.
179. Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017;16:163-80.
180. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155,722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395:795-808.
181. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:953-62.
182. Garg N, Muduli SK, Kapoor A et al. Comparison of different cardiovascular risk score calculators for cardiovascular risk prediction and guideline recommended statin uses. *Indian Heart J* 2017;69:458-63.
183. WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health* 2019;7:e1332-45.
184. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017;357:j2099.
185. Vancampfort D, Mitchell AJ, De Hert M et al. Type 2 diabetes in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalence estimates and predictors. *Depress Anxiety* 2015;32:763-73.
186. UK National Centre for Smoking Cessation and Training. Training and assessment programme. www.ncscot.co.uk.
187. Firth J, Stubbs B, Teasdale SB et al. Diet as a hot topic in psychiatry: a population-scale study of nutritional intake and inflammatory potential in severe mental illness. *World Psychiatry* 2018;17:365-7.
188. Gates J, Killackey E, Phillips L et al. Mental health starts with physical health: current status and future directions of non-pharmacological interventions to improve physical health in first-episode psychosis. *Lancet Psychiatry* 2015;2:726-42.
189. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Prevention Programme. www.cdc.gov.
190. Torous J, Andersson G, Bertagnoli A et al. Towards a consensus around standards for smartphone apps and digital mental health. *World Psychiatry* 2019;18:97-8.
191. Flint J, Kendler K. The genetics of major depression. *Neuron* 2014;81:484-503.
192. Kendler KS. The diagnostic validity of melancholic major depression in a population-based sample of female twins. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:299-304.
193. Franchini L, Serretti A, Gasperini M et al. Familial concordance of fluvoxamine response as a tool for differentiating mood disorder pedigrees. *J Psychiatr Res* 1998;32:255-9.
194. Sugawara H, Sakamoto K, Harada T. Prediction of efficacy of lithium augmentation for treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2010;125: 165-8.
195. Nurnberger JI, Blehar MC, Kaufmann CA et al. Diagnostic Interview for Genetic Studies: rationale, unique features and training: NIMH Genetics initiative. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:849-59.
196. Chapman TF, Mannuzza S, Klein DF et al. Effects of informant mental disorder on psychiatric family history data. *Am J Psychiatry* 1994;151:574-9.
197. Weissman MM, Wickramaratne P, Adams P et al. Brief screening for family psychiatric history: the Family History Screen. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:675-82.
198. Li M, D'Arcy C, Meng X. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychol Med* 2016;46:717-30.
199. Lippard ETC, Nemeroff CB. The devastating clinical consequences of child abuse and neglect: increased disease vulnerability and poor treatment response in mood disorders. *Am J Psychiatry* 2020;177:20-36.
200. Mandelli L, Petrelli C, Serretti A. The role of specific early trauma in adult depression: a meta-analysis of published literature. *Childhood trauma and adult depression*. *Eur Psychiatry* 2015;30:665-80.
201. Infurna MR, Reichl C, Parzer P et al. Associations between depression and specific childhood experiences of abuse and neglect: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2016;190:47-55.
202. Yap MB, Pilkington PD, Ryan SM et al. Parental factors associated with depression and anxiety in young people: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2014;156:8-23.
203. Herzog JI, Schmah C. Adverse childhood experiences and the consequences on neurobiological, psychosocial, and somatic conditions across the lifespan. *Front Psychiatry* 2018;9:420.
204. Jaffee SR. Child maltreatment and risk for psychopathology in childhood and adulthood. *Annu Rev Clin Psychol* 2017;13:525-51.
205. McLaughlin KA, Sheridan MA, Nelson CA. Neglect as a violation of species-expectant experience: neurodevelopmental consequences. *Biol Psychiatry* 2017;82:462-71.
206. Braithwaite EC, O'Connor RM, Degli-Esposti M et al. Modifiable predictors of depression following childhood maltreatment: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1162.
207. Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry* 2010;197:378-85.
208. Bifulco A, Brown GW, Harris TO. Childhood Experience of Care and Abuse (CECA): a retrospective interview measure. *J Child Psychol Psychiatry* 1994;35:1419-35.
209. Bifulco A, Bernazzani O, Moran PM et al. The Childhood Experience of Care and Abuse Questionnaire (CECA-Q): validation in a community series. *Br J Clin Psychol* 2005;44:563-81.
210. Bernstein DP, Stein J, Newcomb M et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl* 2003;27:169-90.
211. Louis JP, Wood AM, Lockwood G. Psychometric validation of the Young Parenting Inventory - Revised (YPI-R2): replication and extension of a commonly used parenting scale in Schema Therapy (ST) research and practice. *PLoS One* 2018;13:e0205605.
212. Phillips K, Brockman R, Bailey PE et al. Young Schema Questionnaire - Short Form Version 3 (YSQ-S3): preliminary validation in older adults. *Aging Ment Health* 2019;23:140-7.
213. Gibbons MBC, Gallop R, Thompson D et al. Predictors of treatment attendance in cognitive and dynamic therapies for major depressive disorder delivered in a community mental health setting. *J Consult Clin Psychol* 2019;87:745-55.
214. Dominguez S, Drummond P, Gouldthorp B et al. A randomized controlled trial examining the impact of individual trauma-focused therapy for individuals receiving group treatment for depression. *Psychol Psychother (in press)*.
215. Nanni V, Uher R, Danese A. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2012;169:141-51.
216. Christensen MC, Florea I, Loft H et al. Efficacy of vortioxetine in patients with major depressive disorder reporting childhood or recent trauma. *J Affect Disord* 2020;263:258-66.
217. Talbot NL, Chaudron LH, Ward EA et al. A randomized effectiveness trial of interpersonal psychotherapy for depressed women with sexual abuse histories. *Psychiatr Serv* 2011;62:374-80.
218. Kohler CA, Evangelou E, Stubbs B et al. Mapping risk factors for depression across the lifespan: an umbrella review of evidence from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *J Psychiatr Res* 2018;103:189-207.
219. Madsen IEH, Nyberg ST, Magnusson Hanson LL et al. Job strain as a risk factor for clinical depression: systematic review and meta-analysis with additional individual participant data. *Psychol Med* 2017;47:1342-56.
220. Seabrook EM, Kern ML, Rickard NS. Social networking sites, depression, and anxiety: a systematic review. *JMIR Ment Health* 2016;3:e50.
221. Wang X, Li Y, Fan H. The associations between screen time-based sedentary behavior and depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2019;19:1524.

222. Rautio N, Filatova S, Lehtiniemi H et al. Living environment and its relationship to depressive mood: a systematic review. *Int J Soc Psychiatry* 2018;64:92-103.
223. Clark C, Crumpler C, Notley AH. Evidence for environmental noise effects on health for the United Kingdom Policy Context: a systematic review of the effects of environmental noise on mental health, wellbeing, quality of life, cancer, dementia, birth, reproductive outcomes, and cognition. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(2).
224. Braithwaite I, Zhang S, Kirkbride JB et al. Air pollution (particulate matter) exposure and associations with depression, anxiety, bipolar, psychosis and suicide risk: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2019;127:126002.
225. Thompson R, Hornigold R, Page L et al. Associations between high ambient temperatures and heat waves with mental health outcomes: a systematic review. *Public Health* 2018;161:171-91.
226. Bottino SMB, Bottino CMC, Regina CG et al. Cyberbullying and adolescent mental health: systematic review. *Cad Saude Publica* 2015;31:463-75.
227. Barnett A, Zhang CJP, Johnston JM et al. Relationships between the neighborhood environment and depression in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr* 2018;30:1153-76.
228. Chau R, Kissane DW, Davison TE. Risk factors for depression in long-term care: a systematic review. *Clin Gerontol* 2019;42:224-37.
229. Pinquart M, Sorensen S. Associations of caregiver stressors and uplifts with subjective well-being and depressive mood: a meta-analytic comparison. *Aging Ment Health* 2004;8:438-49.
230. Yim IS, Tanner Stapleton LR, Guardino CM et al. Biological and psychosocial predictors of postpartum depression: systematic review and call for integration. *Annu Rev Clin Psychol* 2015;11:99-137.
231. Singh A, Daniel L, Baker E et al. Housing disadvantage and poor mental health: a systematic review. *Am J Prev Med* 2019;57:262-72.
232. Foo SQ, Tam WW, Ho CS et al. Prevalence of depression among migrants: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:1986.
233. Valentine SE, Shipherd JC. A systematic review of social stress and mental health among transgender and gender non-conforming people in the United States. *Clin Psychol Rev* 2018;66:24-38.
234. Scherer N, Verhey I, Kuper H. Depression and anxiety in parents of children with intellectual and developmental disabilities: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14:e0219888.
235. Brown GW, Harris TO, Hepworth C. Life events and endogenous depression. A puzzle reexamined. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:525-34.
236. Dohrenwend BS, Krasnoff L, Askenasy AR et al. Exemplification of a method for scaling life events: the Peri Life Events Scale. *J Health Soc Behav* 1978;19:205-29.
237. Brugha TS, Cragg D. The List of Threatening Experiences: the reliability and validity of a brief life events questionnaire. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:77-81.
238. Butjosa A, Gómez-Benito J, Myin-Germeys I et al. Development and validation of the Questionnaire of Stressful Life Events (QSLE). *J Psychiatr Res* 2017;95:213-23.
239. Yang YS, Ryu GW, Choi M. Methodological strategies for ecological momentary assessment to evaluate mood and stress in adult patients using mobile phones: systematic review. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019;7:e11215.
240. Colombo D, Fernández-Álvarez J, Patané A et al. Current state and future directions of technology-based ecological momentary assessment and intervention for major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Med* 2019;8:465.
241. Myin-Germeys I, Kasanova Z, Vaessen T et al. Experience sampling methodology in mental health research: new insights and technical developments. *World Psychiatry* 2018;17:123-32.
242. McFarquhar T, Luyten P, Fonagy P. Changes in interpersonal problems in the psychotherapeutic treatment of depression as measured by the Inventory of Interpersonal Problems: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2018;226:108-23.
243. van der Noort M, IJzelenberg H, Droomers M et al. Health effects of employment: a systematic review of prospective studies. *Occup Environ Med* 2014;71:730-6.
244. Cairns KE, Yap MB, Pilkington PD et al. Risk and protective factors for depression that adolescents can modify: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord* 2014;169:61-75.
245. Ozer EJ, Lavi I, Douglas L et al. Protective factors for youth exposed to violence in their communities: a review of family, school, and community moderators. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2017;46:353-78.
246. Becares L, Dewey ME, Das-Munshi J. Ethnic density effects for adult mental health: systematic review and meta-analysis of international studies. *Psychol Med* 2018;48:2054-72.
247. Perez E, Brañ C, Boyer G et al. Neighbourhood community life and health: a systematic review of reviews. *Health Place* 2019;61:102238.
248. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry* 2019;24:965-86.
249. Gobbi G, Atkin T, Zytynski T et al. Association of cannabis use in adolescence and risk of depression, anxiety, and suicidality in young adulthood: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019;76:426-34.
250. Kandola A, Ashdown-Franks G, Stubbs B et al. The association between cardiorespiratory fitness and the incidence of common mental health disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2019;257:748-57.
251. Ni PK, Siew Lin SK. The role of family and friends in providing social support towards enhancing the wellbeing of postpartum women: a comprehensive systematic review. *JBI Libr Syst Rev* 2011;9:313-70.
252. Hall WJ. Psychosocial risk and protective factors for depression among lesbian, gay, bisexual, and queer youth: a systematic review. *J Homosex* 2018; 65:263-316.
253. Nesse RM. Good reasons for bad feelings: insights from the frontier of evolutionary psychiatry. New York: Dutton, 2019.
254. Windle G, Bennett KM, Noyes J. A methodological review of resilience measurement scales. *Health Qual Life Outcomes* 2011;9:8.
255. Connor KM, Davidson JR. Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). *Depress Anxiety* 2003;18:76-82.
256. Campbell-Sills L, Stein MB. Psychometric analysis and refinement of the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC): validation of a 10-item measure of resilience. *J Trauma Stress* 2007;20:1019-28.
257. Smith BW, Dalen J, Wiggins K et al. The brief resilience scale: assessing the ability to bounce back. *Int J Behav Med* 2008;15:194-200.
258. Zimet GD, Powell SS, Farley GK et al. Psychometric characteristics of the Multidimensional Scale of Perceived Social Support. *J Pers Assess* 1990;55:610-7.
259. Adler NE, Epel ES, Castellazzo G et al. Relationship of subjective and objective social status with psychological and physiological functioning: preliminary data in healthy white women. *Health Psychol* 2000;19:586-92.
260. Firth J, Marx W, Dash S et al. The effects of dietary improvement on symptoms of depression and anxiety: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosom Med* 2019;81:265-80.
261. Reynolds CF 3rd. Building resilience through psychotherapy. *World Psychiatry* 2019;18:289-91.
262. Chmitorz A, Kunzler A, Helmreich I et al. Intervention studies to foster resilience—A systematic review and proposal for a resilience framework in future intervention studies. *Clin Psychol Rev* 2018;59:78-100.
263. Joyce S, Shand F, Tighe J et al. Road to resilience: a systematic review and meta-analysis of resilience training programmes and interventions. *BMJ Open* 2018;8:e017858.
264. Hofmann SG, Sawyer AT, Witt AA et al. The effect of mindfulness-based therapy on anxiety and depression: a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol* 2010;78:169-83.
265. Bai Z, Luo S, Zhang L et al. Acceptance and Commitment Therapy (ACT) to reduce depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2020;260:728-37.
266. Hofmann SG, Hayes SC. Therapeutic change processes link and clarify targets and outcomes. *World Psychiatry* 2019;18:287-8.
267. Beck AT. Depression: clinical, experimental and theoretical aspects. New York: Harper & Row, 1967.
268. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF et al. Cognitive therapy of depression. New York: Guilford, 1979.
269. Wright JH, Brown GK, Thase ME et al. Learning cognitive-behavior therapy, 2nd ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2017.
270. Beck AT, Brown G, Steer RA et al. Factor analysis of Dysfunctional Attitude Scale in a clinical population. *Psychol Assess* 1991;3:478-83.

271. LeMoult J, Gotlib IH. Depression: a cognitive perspective. *Clin Psychol Rev* 2019;69:51-66.
272. Fava GA, Guidi J. The pursuit of euthymia. *World Psychiatry* 2020;19:40-50.
273. Ryff CD. Psychological well-being revisited. *Psychother Psychosom* 2014;83:10-28.
274. Carrozzino D, Svicher A, Patierno C et al. The Euthymia Scale: a clinimetric approach. *Psychother Psychosom* 2019;88:119-21.
275. MacLeod A. Euthymia: why it really does matter. *World Psychiatry* 2020;19:1-2.
276. Guidi J, Piolanti A, Gostoli S et al. Mental pain and euthymia as trans-diagnostic clinimetric indices in primary care. *Psychother Psychosom* 2019;88:252-3.
277. McEwen BS. The untapped power of allostasis promoted by healthy lifestyle. *World Psychiatry* 2020;19:57-8.
278. Wood AM, Joseph S. The absence of positive psychological (eudemonic) well-being as a risk factor for depression. *J Affect Disord* 2010;122:213-7.
279. LeMoult J, Kircanski K, Prasad G et al. Negative self-referential processing predicts the recurrence of major depressive episodes. *Clin Psychol Sci* 2017;5:174-81.
280. De Las Cuevas C, de Leon J. A clinimetric approach for improving the measurement of pharmacophobia with replication in two other samples. *Psychother Psychosom* 2019;88:116-8.
281. Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorders. *J Clin Psychiatry* 2008;68(Suppl. E1):4-7.

DOI:10.1002/wps.20771

Adaptación de las estrategias de prevención del suicidio basadas en la evidencia durante y después de la pandemia de COVID-19

Danuta Wasserman, Miriam Iosue, Anika Wuestefeld, Vladimir Carli

National Centre for Suicide Research and Prevention of Mental Ill-Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

El suicidio se puede prevenir. Sin embargo, cada año, 800.000 personas mueren por suicidio en el mundo. Si bien existe evidencia que indica que las tasas de suicidio disminuyen durante los tiempos de crisis, se espera que aumenten una vez que haya pasado la crisis inmediata. La pandemia de COVID-19 afecta los factores de riesgo y de protección del suicidio en cada nivel del modelo socio-ecológico. La recesión económica, mayores barreras para acceder a la asistencia médica, mayor acceso a medios suicidas, informes inadecuados de los medios de comunicación a nivel social; pérdida de la priorización de la salud mental y de las actividades preventivas a nivel comunitario; conflictos interpersonales, negligencia y violencia de género; desempleo, pobreza, soledad y desesperanza a nivel individual: todas estas variables contribuyen a un aumento de la depresión, ansiedad, trastorno de estrés postraumático, consumo nocivo de alcohol, abuso de sustancias y, en última instancia, del riesgo de suicidio. Se debe prevenir el suicidio fortaleciendo las estrategias universales dirigidas a toda la población, incluyendo la reducción del desempleo, pobreza y desigualdades; priorización del acceso a la asistencia de salud mental; informes de medios de comunicación responsables, con información sobre el apoyo disponible; prevención del aumento de la ingesta de alcohol; y restricción del acceso a medios letales para el suicidio. Las intervenciones selectivas deben continuar orientadas a los grupos vulnerables conocidos que se encuentran en desventaja socioeconómica, pero también a los nuevos, como el personal de urgencias y el personal sanitario, y los afectados por COVID-19 que se han visto privados del contacto final con sus seres queridos y del funeral. Las estrategias preventivas indicadas dirigidas a personas que muestran conducta suicida deben enfocarse en los tratamientos farmacológicos y psicológicos disponibles para los trastornos mentales, asegurando un seguimiento y una cadena asistencial adecuados mediante mayor uso de la telemedicina y otros medios digitales. La comunidad científica, los profesionales sanitarios, los políticos y los responsables de la toma de decisiones encontrarán en este documento una descripción sistemática de los efectos de la pandemia sobre el riesgo de suicidio a nivel social, comunitario, familiar e individual, y un panorama general de cómo se deben adaptar las intervenciones preventivas de suicidio basadas en la evidencia. Se necesita investigación para evaluar qué adaptaciones son efectivas y en qué contextos.

Palabras clave: Suicidio, conducta suicida, salud mental, COVID-19, modelo socio-ecológico, prevención universal, prevención selectiva, prevención indicada.

(Wasserman D, Iosue M, Wuestefeld A, Carli V. *Adaptation of evidence-based suicide prevention strategies during and after the COVID-19 pandemic. World Psychiatry* 2020;19:294–306)

Aproximadamente 800.000 personas mueren por suicidio cada año¹, con una tasa de 10,5 por 100.000 personas (hombres: 13,7 por 100.000; mujeres: 7,5 por 100.000)². Esta cifra está subestimada debido a variaciones en los métodos de seguimiento y registro de defunciones, así como a factores culturales². El suicidio es la segunda causa principal de muerte en personas de 15 a 24 años de edad en todo el mundo, y por cada muerte por suicidio, se estima que ocurren de 10 a 20 tentativas de suicidio^{1,3}.

Se ha informado que, durante épocas de desastres naturales, guerra o epidemias, como la del síndrome respiratorio agudo grave (SARS), las tasas de suicidio pueden disminuir momentáneamente⁴⁻⁶. Sin embargo, una vez que ha pasado la crisis inmediata, las tasas de suicidio aumentan^{4,6}. La pandemia de COVID-19 plantea un reto especial a todas las personas del mundo, ya que afecta tanto a la salud física como mental⁷⁻¹⁵, la economía¹⁶ y la vida social^{17,18}.

El distanciamiento físico^{19,20} y las medidas de confinamiento²¹, las interrupciones laborales²² y los cierres de escuelas^{23,24}, han modificado súbitamente la vida social y las rutinas diarias. Un efecto importante de estas medidas ha sido la reducción de los contactos sociales, con el consiguiente aumento del aislamiento social y del sentimiento de soledad, ambos a su vez asociados con aumento de la ansiedad, la depresión y la conducta suicida^{25,26}.

Aun cuando se han resaltado algunos resultados positivos en relación con permanecer en casa, como la adopción de hábitos alimentarios más sanos y el aumento de las horas de sueño²⁷, los informes muestran que las restricciones de movimiento destinadas a detener la propagación del virus están provocando un aumento mundial de los problemas familiares y la violencia doméstica^{28,29}. Una revisión sistemática³⁰ documentó que el conflicto familiar es el factor desencadenante de actos suicidas más comúnmente reportado

entre los niños. Se ha informado de una elevada prevalencia de victimización por violencia doméstica entre personas que buscan tratamiento por autolesiones en el Reino Unido³¹. Además, se ha encontrado que la violencia de género³² y el abuso y negligencia infantil³³ están asociados con intentos de suicidio.

Como consecuencia del confinamiento y de otras medidas de salud pública implementadas en muchos países, se espera una crisis económica global al menos tan grave como la ocurrida en 2008¹⁶. En la Unión Europea, se prevé que la tasa de desempleo aumente del 6,7% en 2019 hasta el 9% en 2020³⁴. En Estados Unidos, más de 20 millones de personas perdieron sus trabajos en abril del 2020. La tasa de desempleo aumentó al 14,7%, aunque era del 3,5% en febrero de 2020, antes de la propagación del virus en el país³⁵.

Según Naciones Unidas, la pandemia golpeó a Latinoamérica y el Caribe en un periodo en el que su economía ya estaba débil y endeudada³⁶. En consecuencia, se pronostica un incremento del 3,4% en la tasa de desempleo para 2020 (desde una tasa ya elevada del 8,1% en 2019), lo que dará lugar a un incremento de 44,7 millones de personas en situación de pobreza o pobreza extrema. Además, por lo menos 11 millones de personas caerán en la pobreza en Asia Oriental y el Pacífico³⁷; y 27 millones de personas afrontarán una pobreza extrema en África³⁸.

Existe evidencia consistente de una asociación entre las crisis económicas y el aumento de las tasas de suicidio, especialmente en países de ingresos altos, como los de Europa y Norteamérica³⁹, y entre hombres en edad laboral o desempleados⁴⁰. Tras analizar datos de entre 1970 y 2007 sobre 26 países de la Unión Europea, se ha estimado que cada incremento del 1% en la tasa de desempleo conlleva un aumento del 0,79% en los suicidios en edades menores de 65 años, con un exceso potencial de muertes de 60 a 550⁴¹. Un

cálculo del impacto de la recesión por el COVID-19 pronostica un aumento del 3,3% al 8,4% en la tasa de suicidio en Estados Unidos⁴². Sin embargo, investigaciones anteriores también muestran que las respuestas políticas y los gastos gubernamentales pueden mitigar el impacto del desempleo y la crisis económica sobre las tasas de suicidio^{41,43}.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴⁴, hasta el 30 de agosto de 2020, se notificaron más de 838.000 muertes confirmadas en todo el mundo atribuibles al COVID-19. Otros análisis sugieren que la verdadera cifra de mortalidad por la pandemia es superior a la que muestran las estadísticas oficiales⁴⁵⁻⁴⁷. Las muertes por COVID-19 provocan una sobrecarga de duelo, debido a las frecuentes muertes múltiples dentro de las familias y la imposibilidad de visitar y asistir al moribundo o incluso acudir a los funerales o ceremonias rituales a causa de la prohibición de reuniones públicas⁴⁸. La acumulación de muertes y el hecho de que la mortalidad por COVID-19 afecte mayoritariamente a ancianos puede inducir, en la sociedad, indiferencia y actitudes para pasar por alto el profundo dolor y la angustia de las familias en duelo, contribuyendo aún más a complicar el duelo.

Los informes que predicen un aumento de las tasas de suicidio, así como de los problemas de salud mental, exigen acciones apropiadas durante y después de la crisis^{9,49-53}. El suicidio es una muerte innecesaria y puede prevenirse utilizando métodos basados en la evidencia⁵⁴. Sin embargo, es necesario un enfoque amplio acorde con el modelo socio-ecológico⁵⁵.

El objetivo de este artículo es evaluar sistemáticamente la influencia de la pandemia de COVID-19 sobre los factores de riesgo y de protección del suicidio a nivel social, comunitario, de relaciones e individual. Se recomiendan ajustes de las estrategias de prevención del suicidio universales, selectivas e indicadas, basadas en la evidencia, a fin de proporcionar orientación a los profesionales clínicos, de la salud mental pública, políticos y responsables de la toma de decisiones.

IMPACTO DE LA PANDEMIA DE COVID-19 SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO Y PROTECCIÓN DEL SUICIDIO

Según la OMS, los factores de riesgo y de protección de la conducta suicida se clasifican, conforme al modelo socio-ecológico, en cuatro niveles: sociedad, comunidad, relacional e individual⁵⁵.

Es probable que la pandemia de COVID-19 influya en los factores de riesgo y de protección de diferentes maneras. Algunos factores de riesgo, como los antecedentes familiares de suicidio⁵⁵, no se verán afectados en absoluto. Muchos factores de riesgo modificables pueden exacerbarse, conduciendo a un aumento del riesgo de suicidio con el tiempo⁵⁶. Es probable que aumente la prevalencia del estrés, trastornos del sueño, ansiedad, depresión, consumo de alcohol y abuso de drogas, con el suicidio como consecuencia fundamental^{17,57,58}.

Los problemas financieros y la preocupación por el futuro incierto y el desempleo también contribuirán a un aumento de las tasas de suicidio^{16,17,53}. Se han descrito factores protectores del suicidio, como una atención de salud mental eficaz, relaciones personales sólidas, una red social de apoyo, habilidades para la vida y capacidad de adaptación, práctica de estrategias positivas de enfrentamiento, y creencias religiosas o espirituales^{55,59}.

Se han descrito factores protectores para el suicidio, como asistencia psiquiátrica eficaz, relaciones personales sólidas, una red social de apoyo, destrezas vitales y capacidad para adaptarse,

práctica de estrategias de adaptación positivas y creencias religiosas o espirituales^{55,59}.

Los factores protectores pueden verse influenciados positiva o negativamente, dependiendo de las acciones económicas y sociales que implementen los políticos y los responsables de tomar decisiones en respuesta a la pandemia de COVID-19. Las estrategias pueden tener una eficacia variable en diferentes regiones o países. Con una respuesta adecuada y eficaz, la pandemia puede incluso representar una oportunidad para fortalecer los esfuerzos preventivos del suicidio^{50,52}.

En las Tablas 1-4 se resumen los efectos esperados de la pandemia sobre cada factor de riesgo y protección a nivel de sociedad, comunidad, relación y del individuo.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DEL SUICIDIO BASADAS EN LA EVIDENCIA DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

El modelo universal-selectivo-indicado (USI) en el que se apunta a diferentes poblaciones según el nivel de riesgo de suicidio, se utiliza principalmente para la clasificación de las intervenciones preventivas del suicidio^{60,61}.

Las estrategias universales para la prevención del suicidio se dirigen a todas las personas de una población definida (por ejemplo, un país, un condado, una población local). Su objetivo es aumentar la conciencia sobre el suicidio y la salud mental, eliminar las barreras para la asistencia, promover conductas de búsqueda de ayuda y factores de protección como el apoyo social y las habilidades para hacer frente, y mitigar el impacto de las recesiones económicas. Entre los ejemplos de intervenciones universales se incluyen campañas de concienciación y programas educativos, limitar el acceso a medios que faciliten el suicidio, pautas para la información mediática responsable y medidas gubernamentales para abordar las crisis económicas.

Las estrategias selectivas para la prevención del suicidio están destinadas a grupos específicos con mayor vulnerabilidad a comportamientos suicidas, como personas con problemas de salud mental, consumidores de alcohol y drogas, prisioneros, víctimas de violencia física y sexual, miembros LGBTQ (lesbianas, gays, bisexuales, transexuales y comunidad queer), migrantes y personas en duelo. Se consideran intervenciones selectivas para la prevención del suicidio los programas de detección en los centros de salud u otras instalaciones, la capacitación de guardianes para los profesionales de primera línea, el apoyo psicológico y el tratamiento de problemas de salud mental y consumo de sustancias en personas que todavía no muestran signos de suicidio.

Las estrategias indicadas para la prevención del suicidio se dirigen a personas de alto riesgo que muestran signos de conducta suicida, y tienen como objetivo evaluar y abordar oportuna y adecuadamente el riesgo de suicidio mediante la gestión de casos, la derivación a tratamiento y atención psiquiátricos, intervenciones de desarrollo de habilidades y grupos de apoyo.

Las intervenciones preventivas del suicidio que han demostrado ser más efectivas incluyen: restricción del acceso a medios letales, políticas para reducir el consumo nocivo de alcohol, programas escolares de concienciación, tratamiento farmacológico y psicológico de la depresión, cadena asistencial y de seguimiento de personas en riesgo, información responsable por los medios de comunicación y respuestas políticas para mitigar el impacto de las crisis económicas^{55,62,63}. Otras intervenciones, como la formación de

Tabla 1 Factores de riesgo y de protección para el suicidio a nivel social y posible impacto (positivo o negativo) de la pandemia de COVID-19 sobre estos factores.

	Impacto de la pandemia de COVID-19	
Factores de riesgo		
Recesión económica	• Aumento de problemas económicos, desempleo, preocupación sobre el futuro	–
Barreras para el acceso a la atención médica	• Más presión sobre los sistemas sanitarios • Más derivación de recursos hacia la respuesta aguda a la pandemia • Menos atención a la asistencia de salud mental • Menos búsqueda de ayuda debido a las medidas de confinamiento • Menos búsqueda de ayuda por el miedo a infectarse • Estigma relacionado con la infección o con problemas de salud mental	– – – – – –
Acceso a medios para el suicidio	• Aumentan las compras y acumulación de medicamentos o armas de fuego	–
Información inadecuada por los medios de comunicación	• Conjeturas sobre los motivos de actos suicidas específicos; sensacionalismo de los suicidios relacionados con la pandemia	–
Factores de protección		
Asistencia efectiva a la salud mental	• Cierre o reducción de la actividad de los servicios de salud mental • Más recursos para la telemedicina y las herramientas digitales	– +
Legislación sobre desigualdades económicas y sociales, medidas de bienestar, accesibilidad a la atención médica, programas nacionales de prevención	• Menos énfasis en los programas de prevención debido al impacto económico de la pandemia • Aumento de los fondos gubernamentales para las políticas sanitarias en general • Aumento de las medidas para el bienestar a corto y/o largo plazo • Oportunidades para fortalecer los sistemas de atención a la salud mental	– + + +

+, efecto positivo; –, efecto negativo.

Tabla 2 Factores de riesgo y de protección para el suicidio a nivel comunitario y posible impacto (positivo o negativo) de la pandemia de COVID-19 sobre estos factores.

	Impacto de la pandemia de COVID-19	
Factores de riesgo		
Discriminación	• Reducción de la prioridad de la salud mental	–
Presiones de integración en otra cultura y de desarraigo	• Más estrés en individuos que actualmente huyen de conflictos o permanecen en campos de refugiados durante la pandemia • Menos efectividad de las medidas de confinamiento en esos contextos	– –
Factores de protección		
Integración social, condiciones de vida social, prevención local, programas de rehabilitación	• Reducción de la prioridad de actividades preventivas • Oportunidades de aumentar los recursos para actividades preventivas	– +

+, efecto positivo; –, efecto negativo.

Tabla 3 Factores de riesgo y de protección para el suicidio a nivel relacional y posible impacto (positivo o negativo) de la pandemia de COVID-19 sobre estos factores.

	Impacto de la pandemia de COVID-19	
Factores de riesgo		
Soledad	• Más aislamiento y falta de apoyo social	–
Conflicto en las relaciones, discordia, pérdida	• Aumento de los conflictos y la discordia como tensiones adicionales sobre las relaciones • Menos oportunidades para el contacto con personas fuera del hogar que puedan proporcionar apoyo • Pérdida de personas significativas	– – –
Trauma y abuso	• Aumento de la violencia interpersonal y abuso dentro de las familias u hogares mientras las personas están confinadas en sus casas • Disminución del acceso a la ayuda	– –
Factores de protección		
Relaciones personales sólidas	• Reducción de las oportunidades para experiencias y actividades en la comunidad • Relaciones mejoradas a través de nuevas formas de conectarse o tener más tiempo disponible para conectarse con otras personas • Relaciones mejoradas en las familias por tener más tiempo disponible para realizar actividades juntos (niños y adultos)	– + +

+, efecto positivo; –, efecto negativo.

Tabla 4 Factores de riesgo y de protección para el suicidio a nivel individual y posible impacto (positivo o negativo) de la pandemia de COVID-19 sobre estos factores.

Impacto de la pandemia de COVID-19		
Factores de riesgo		
Trastornos mentales (ansiedad, depresión, trastorno por estrés postraumático)	- Más incidencia de trastornos mentales - Empeoramiento de los síntomas de trastornos mentales existentes - Reducción de la adherencia al tratamiento	— — —
Problemas económicos	Pérdida del trabajo o financiera debido a la crisis económica	—
Desesperación	Más desesperación por la pérdida potencial de amigos y familiares, pérdida de trabajo e incertidumbre general	—
Consumo nocivo de alcohol/drogas	Aumento del consumo de alcohol/drogas	—
Dolor crónico	Empeoramiento del dolor crónico por la disminución de la asistencia y el aumento del estrés	—
Factores de protección		
Práctica de habilidades para la vida y estilo de vida: resolución de problemas, afrontamiento positivo, capacidad de adaptación	- Más conciencia de estrategias de autocuidado y afrontamiento positivo a través de los medios de comunicación y de internet - Más tiempo para practicar el autocuidado - Adopción de estrategias de afrontamiento desadaptativas (p. ej., negación, autoculpa)	+ + —
Religión o creencias espirituales	- Dificultades para participar en ceremonias religiosas debido a las medidas de confinamiento - Aumento de la práctica individual de la religión o la espiritualidad en el hogar	— +
Alimentación y dieta	- Más oportunidades para una dieta más sana - Impacto negativo sobre la dieta a través de patrones de alimentación irregulares y frecuentes refrigerios	+ —
Actividad física	- Disminución de la actividad física debido a las medidas de confinamiento - Aumento de la actividad física por la mayor disponibilidad de tiempo de ocio	— +
Sueño	- Mejores patrones de sueño por las nuevas rutinas de trabajo - Sueño deficiente debido a preocupaciones, mayor ansiedad y estrés	+ —

+, efecto positivo; —, efecto negativo.

guardianes, también son teóricamente válidas, aun cuando todavía no se disponga de pruebas concluyentes de su eficacia para reducir la conducta suicida⁶⁴.

Todas las estrategias preventivas requieren ajustes y adaptaciones ante los nuevos desafíos que plantea la pandemia de COVID-19.

Intervenciones universales

Reducción del impacto del desempleo, la pobreza y las desigualdades

El desempleo, la pobreza y las desigualdades representan importantes factores de riesgo de suicidio que se ven considerablemente agravados por la actual crisis mundial. Estudios en países con altos ingresos sobre la asociación entre las políticas de protección social y las tasas de suicidio⁶⁵ muestran que distintas políticas pueden tener un impacto diferente.

Las políticas activas del mercado laboral, incluida la asistencia en la búsqueda de empleo, la formación laboral y el empleo subvencionado, tienen un impacto positivo sobre la salud y la calidad de vida⁶⁶. De manera más específica, a nivel individual, se ha visto que los programas de asistencia en la búsqueda de empleo con un componente psicológico, como mejorar la confianza en uno mismo y la autoeficacia, ejercen efectos positivos sobre la salud mental, como la reducción de los síntomas de depresión, ansiedad y angustia. A nivel nacional, los incrementos del gasto público en políticas activas del mercado laboral han demostrado reducir el efecto del desempleo sobre las tasas de suicidio^{41,67,68}. Se ha calculado⁴¹ que, por cada 10 dólares por persona que aumenta la inversión en estas

políticas, el efecto del desempleo sobre los suicidios se reduce en un 0,038%. En otro estudio, se informó que la misma cantidad de aumento del gasto se correspondería con una disminución del 0,026% en la tasa de suicidio masculino⁶⁷. Si el gasto en políticas activas del mercado laboral fuera superior a 190 dólares por persona al año, el aumento del desempleo no tendría ningún efecto sobre las tasas de suicidio⁴¹. Estos hallazgos abogan por acciones gubernamentales específicas.

En Estados Unidos, se descubrió que la prestación por desempleo máxima permitida estaba asociada con un impacto reducido de las crisis económicas sobre las tasas de suicidio⁶⁹. De manera similar, en los países europeos, se informó que el sistema de protección al desempleo mitiga el impacto negativo del desempleo sobre las tasas de suicidio⁷⁰. En este contexto, la adopción de políticas relacionadas con la renta básica universal (RBU) durante y después de la pandemia de COVID-19 podría disminuir significativamente sus costos sociales y psicológicos. La RBU se define como “un pago periódico en efectivo entregado incondicionalmente a todos de forma individual, sin verificación de recursos ni requisitos de trabajo”⁷¹. Se ha demostrado que las intervenciones que proporcionaron incondicionalmente importantes transferencias de efectivo a individuos o familias tienen efectos positivos en la participación educativa y en algunos resultados de salud, incluida la salud mental^{72,73}. En Indonesia, un programa de transferencia de efectivo que proporciona entre 39 y 220 dólares por persona al año redujo la tasa anual de suicidios en 0,36 por cada 100.000 personas, lo que corresponde a una disminución del 18%⁷⁴.

La pérdida de la vivienda puede representar un desencadenante significativo de una crisis suicida. Por ejemplo, los suicidios relacionados con desalojos y ejecuciones hipotecarias se duplicaron

entre 2005 y 2010, durante la crisis inmobiliaria de Estados Unidos⁷⁵, y contribuyeron significativamente al aumento de las tasas de suicidio⁷⁶. Las intervenciones relacionadas con la vivienda, como la reubicación de personas desfavorecidas a áreas menos pobres o la mejora de las condiciones físicas de la vivienda, han logrado reducir los problemas de salud mental⁷⁷. Se han utilizado políticas para subsidiar los costos de la vivienda en algunos países durante la pandemia y se debe evaluar su efecto sobre la salud mental.

Restricción del acceso a medios letales de suicidio

Se dispone de escasos datos fiables sobre los métodos suicidas. Un panorama global⁷⁸ demostró varias diferencias en los medios de suicidio preferidos entre países, e incluso entre diferentes regiones del mismo país, siendo los métodos más frecuentemente utilizados el ahorcamiento, el autoenvenenamiento y las armas de fuego. Una revisión sistemática reciente⁷⁹ de 16 estudios confirmó que el ahorcamiento (81,3%), las armas de fuego (56,3%), el envenenamiento o la sobredosis (43,7%) y saltar desde una altura (18,7%) son los métodos de suicidio notificados con más frecuencia.

En la mayoría de países europeos, se reporta el ahorcamiento como método predominante de suicidio. El autoenvenenamiento con plaguicidas representa alrededor del 20% de los suicidios a nivel mundial y el 48,3% en países con bajos y medianos ingresos en la región del Pacífico Occidental⁸⁰. Las armas de fuego representan el 50,5% de las muertes por suicidio en Estados Unidos, seguidas de la asfixia (28,6%) y el autoenvenenamiento (12,9%)⁸¹. Aunque saltar desde una altura es un método relativamente infrecuente de suicidio en la mayoría de los países, juega un papel importante en ámbitos urbanos como Hong Kong, Singapur, Luxemburgo y Malta^{78,82,83}, y se considera un método muy letal⁸⁴.

Restringir el acceso a medios letales de suicidio implica varios puntos de aplicación, como limitaciones en el tamaño de los paquetes de medicamentos, uso de antidepresivos que no sean peligrosos en caso de sobredosis, procedimientos de seguridad y diseño de habitaciones más seguro para hospitales y prisiones (por ejemplo, no usar cinturones o zapatos con cordones, minimizando el número de puntos de suspensión disponibles para ahorcarse), regulaciones de armas de fuego más estrictas, instalación de barreras y redes de seguridad en lugares desde los que se pueda saltar, y limitación de acceso a plaguicidas altamente letales^{62,85}. La eficacia de estas estrategias está respaldada por una sólida evidencia⁶³. Los actos suicidas planificados pueden postergarse si las personas no pueden implementar el método elegido, lo que aumenta las posibilidades de prevención del suicidio⁸⁶. Además, en los actos suicidas impulsivos, las personas tienden a utilizar el método más fácilmente accesible. Si no hay métodos letales disponibles, la crisis suicida puede remitir o el uso de un método menos letal puede derivar en resultados no fatales.

Durante la pandemia de COVID-19, se deben reforzar las políticas que restringen el acceso a medios suicidas. Es posible que se produzca un aumento de la acumulación de medicamentos a fin de prepararse para una posible escasez⁸⁷. Además, puede producirse un aumento de la compra de armas de fuego debido a la preocupación por el aumento de la delincuencia generada por la pandemia^{88,89}.

A los gobiernos, a nivel nacional y regional, se les recomienda que restrinjan y aumenten el control de las ventas de medios letales para el suicidio, como armas de fuego y pesticidas. Asimismo, se deben considerar restricciones temporales a la cantidad de algunos medicamentos (por ejemplo, analgésicos) que cada persona

pueda adquirir. Son importantes las estrategias y políticas de concienciación pública para garantizar o reforzar el almacenamiento seguro de armas de fuego y medicamentos en el hogar, así como de pesticidas en los almacenes⁹⁰. Se debe aumentar la conciencia pública informando sobre la importancia de reducir el acceso a medios letales de suicidio⁴⁹.

Políticas para reducir el consumo nocivo de alcohol

Existe evidencia de que el consumo de alcohol se asocia con un mayor riesgo de conducta suicida⁹¹⁻⁹³. Se ha demostrado que la reducción del consumo nocivo de alcohol mediante políticas e intervenciones, reduce las tasas de suicidio de manera eficaz^{94,95}, especialmente en los hombres. El mejor ejemplo fue probablemente la reestructuración de la ex Unión Soviética (*Perestroika*), cuando se introdujeron fuertes restricciones al consumo de alcohol: entre 1984 y 1990, las tasas de suicidio de los hombres disminuyeron un 32%, en comparación con el 8% en Europa⁹⁶.

La estrategia mundial de la OMS para reducir el consumo nocivo de alcohol identificó diez áreas para la acción nacional: liderazgo, concienciación y compromiso; respuesta de los servicios de salud; acción comunitaria; políticas y contramedidas sobre conducción bajo los efectos del alcohol; disponibilidad de alcohol; comercialización de bebidas alcohólicas; políticas de precios; reducción de las consecuencias negativas de la bebida y la intoxicación alcohólica; reducción del impacto sobre la salud pública del alcohol ilícito y el alcohol producido de manera informal; y seguimiento y vigilancia⁹⁷.

Las crisis psicosociales impulsadas por la pandemia de COVID-19, como los conflictos familiares, el desempleo y los problemas económicos, pueden desencadenar el consumo excesivo de alcohol, que a su vez intensifica el riesgo de suicidio al aumentar la impulsividad, la agresividad, la soledad y la desesperanza⁹⁸.

Se alienta a los gobiernos, a nivel nacional y regional, a vigilar el consumo de alcohol durante la pandemia; aumentar la conciencia pública sobre los resultados negativos del consumo de alcohol; desactivar el mito de que el consumo de alcohol puede proteger de la infección por COVID-19⁹⁹; y restringir la disponibilidad si es necesario.

Aumentar las consultas de seguimiento de personas en riesgo de abuso de alcohol, promover el consumo seguro de bebidas alcohólicas⁴⁹ y las herramientas online para vigilar el consumo de alcohol pueden contrarrestar el aumento del consumo nocivo de alcohol.

Concienciación pública sobre la salud mental y el suicidio

En las últimas décadas, han cambiado las actitudes del público, demostrando mejor información en salud mental y mayor aceptación de la ayuda profesional para problemas de salud mental¹⁰⁰. Lo más probable es que esto se deba, al menos en parte, a las campañas de concienciación sobre salud mental a nivel internacional, nacional y local. Sin embargo, no se ha observado una mejora similar en el estigma y la discriminación relacionados con los problemas de salud mental^{100,101}.

Como resultado de la creciente preocupación por las consecuencias para la salud mental de la pandemia de COVID-19, organismos internacionales, como la OMS¹⁰² y las Naciones Unidas¹⁰³, así como autoridades nacionales y locales^{104,105} están ofreciendo recursos y pautas para la promoción de la salud mental y sensibilizando sobre

el potencial aumento de los problemas de salud mental y suicidio durante la pandemia.

Además de aumentar el conocimiento y la educación en salud mental, los aspectos clave de los recursos para la prevención del suicidio deben habilitar a la población general con habilidades para hacer frente, proporcionando consejos útiles, promoviendo conductas de búsqueda de ayuda y poniendo a su disposición información sobre dónde obtener ayuda.

Intervenciones basadas en la escuela

Los jóvenes son un grupo vulnerable para el riesgo de suicidio. El suicidio es la segunda causa principal de muerte en todo el mundo entre las personas de 15 a 24 años¹. La evidencia sugiere que el 13,4% de los niños y adolescentes tienen un trastorno mental diagnosticado¹⁰⁶. Una proporción mucho mayor refiere síntomas de salud mental como depresión o ansiedad (30,4% y 23,3%, respectivamente)^{107,108}.

Se ha demostrado una sólida evidencia de la efectividad de las intervenciones escolares en el aumento del comportamiento de búsqueda de ayuda^{109,110}, la mejora de la concienciación sobre la salud mental y los factores de riesgo y protección para el suicidio¹¹⁰⁻¹¹³, y la disminución de la incidencia de tentativas de suicidio y pensamientos suicidas graves^{111,113}. Durante la pandemia de COVID-19, las escuelas con frecuencia han estado cerradas, o la asistencia física se ha reducido sustancialmente, lo que ha estado disminuyendo o interrumpiendo por completo las intervenciones de salud mental en las escuelas^{23,24,114}. Las escuelas desempeñan un papel importante en el desarrollo social de niños y adolescentes. Durante la pandemia, las relaciones con los compañeros, que son importantes para fomentar la autonomía y la independencia en la adolescencia, se han visto sustancialmente afectadas. El incremento del uso de las redes sociales, en sustitución de la relación con los compañeros en la vida real, puede resultar en un uso patológico de internet¹¹⁵, mayor riesgo de ciberacoso¹¹⁶ y otros resultados negativos para la salud, como ansiedad, depresión y tendencias suicidas¹¹⁷. Los sentimientos de ansiedad y angustia también pueden surgir como consecuencia de la incertidumbre sobre los exámenes finales y la futura reapertura de la escuela.

Se alienta a los gobiernos, a nivel nacional y regional, a reanudar las intervenciones en las escuelas tan pronto como se reabran. Se debe aumentar la disponibilidad de recursos online para la salud mental de los jóvenes, como líneas de ayuda e información sobre cómo obtener apoyo. Además, se recomienda a profesores y padres que hablen con los niños y adolescentes sobre la pandemia y sus sentimientos al respecto.

Reportaje de medios de comunicación responsables

La cobertura mediática irresponsable puede promover comportamientos suicidas en los destinatarios al sensacionalizar el suicidio o al prestar una atención desproporcionada a suicidios espectaculares^{118,119}. Sin embargo, pueden establecerse efectos protectores mediante la notificación responsable de suicidios así como a través de la educación pública^{63,120}.

Los principios básicos de la información mediática responsable incluyen evitar sensacionalizar o normalizar el suicidio, especialmente al informar sobre suicidios de famosos, limitando la descripción de métodos y lugares, evitando mostrar fotos, vídeos

y enlaces a redes sociales, y proporcionando información sobre la efectividad de la prevención del suicidio y dónde obtener ayuda¹²¹.

Durante la pandemia de COVID-19, se deben tener en cuenta aspectos consideraciones adicionales específicas al informar sobre un mayor riesgo de suicidio, tasas de suicidio o un suicidio individual, especialmente si está relacionado con la pandemia¹²². En este sentido, se deben evitar simplificaciones excesivas del tema y especulaciones sobre cuál es el motivo del acto suicida específico. En cambio, se debe informar al público sobre la complejidad de la conducta suicida, en la que interactúan factores biológicos, psicológicos, sociales y ambientales, y sobre las posibilidades de prevención y tratamiento.

Durante la pandemia, se recomienda concienciar a los periodistas sobre las directrices existentes de la OMS para la comunicación responsable en los medios¹²¹, y elaborar y difundir guías adaptadas localmente para evitar sensacionalizar el suicidio, especialmente si guarda relación con la pandemia^{49,122}.

El tiempo invertido a los medios de comunicación para la búsqueda de información puede aumentar significativamente durante los eventos de crisis, y se ha demostrado que esta mayor exposición a los medios aumenta la angustia. Por lo tanto, se recomienda limitar la exposición a los medios durante la pandemia¹²³.

Acceso a la asistencia sanitaria

La atención adecuada y accesible para los trastornos mentales, el consumo de sustancias y las enfermedades físicas es eficaz para reducir el riesgo de suicidio^{55,124}. Debido a la mayor presión sobre el sistema sanitario durante la pandemia de COVID-19, se puede restar prioridad a una atención adecuada de los trastornos mentales. Es probable que se reduzca adicionalmente el acceso debido a las prácticas de confinamiento y al aumento del absentismo de los profesionales de la salud mental por enfermedad.

Los problemas de salud mental y la conducta suicida de los profesionales sanitarios en primera línea, personal de urgencias (por ejemplo, paramédicos de ambulancias) y otro personal sanitario, pueden aumentar debido a su papel crucial durante la pandemia, asociado con un alto estrés^{5,17,125-129}.

Se requieren acciones para brindar apoyo económico a los servicios de salud mental, garantizar su accesibilidad, aumentar el personal, desarrollar servicios digitales y proporcionar herramientas para el autocuidado online. Además, se anima a los sistemas sanitarios locales a planificar y ajustar los recursos para mantener o mejorar el tratamiento y seguimiento de pacientes con trastornos mentales, y adoptar y reforzar el uso de la telemedicina^{52,130}.

Intervenciones selectivas

Capacitación de guardianes

La formación de guardianes es una estrategia ampliamente utilizada para reducir el riesgo de suicidio⁶⁴, aun cuando la mayor parte de la evidencia que respalda su eficacia procede principalmente de estudios no controlados¹³¹. Comprende la capacitación de personal clave, como profesores, personal de primeros auxilios o directivos de recursos humanos para identificar a las personas suicidas y derivarlas a los servicios apropiados^{55,64}.

La mayoría de los guardianes ya capacitados probablemente pertenecen al personal de primera línea (p. ej., médicos generales,

enfermeras, funcionarios) y, por este motivo, están involucrados a tiempo completo en la batalla de emergencia contra el virus o incluso están enfermos. Por otro lado, se puede evitar que los guardianes que pertenecen a la población general (p. ej., religiosos, maestros) identifiquen e interactúen con personas suicidas debido a las medidas de confinamiento. Además, una disminución en la disponibilidad de guardianes puede ser resultado de la interrupción o reducción en la formación de guardianes durante la pandemia de COVID-19.

Durante la pandemia, se debe garantizar la capacitación continua online o presencial, de acuerdo con las regulaciones locales sobre la distancia física adecuada. Asimismo, se recomiendan acciones para incrementar el número de voluntarios que participen en los programas. Ejemplos exitosos de la adaptación de la formación estándar de guardianes a la situación actual son el *Alliance Project*¹³² y la *Zero Suicide Alliance*¹³³, que ofrecen breves capacitaciones online. La *Mental Health First Aid*¹³⁴ es una capacitación de guardianes australiana que evolucionó hacia iniciativas globales y ahora organiza cursos online. Demostró ser eficaz para mejorar conocimientos, actitudes y conductas de ayuda hacia adultos con problemas de salud mental¹³⁵.

Intervenciones para grupos vulnerables

Se reconoce que las personas con trastornos psiquiátricos son las más gravemente afectadas por los efectos psicosociales de la pandemia¹³⁶⁻¹³⁸ y, debido a la asociación existente entre trastornos psiquiátricos y conductas de riesgo para la salud (p. ej., tabaquismo, obesidad, consumo de alcohol, escaso apego a las medidas de precaución), también tienen un mayor riesgo de infección y sus complicaciones. Las intervenciones extensas y un seguimiento más estrecho de pacientes con trastornos psiquiátricos graves pueden permitir mejorar el cumplimiento del tratamiento e identificar e intervenir oportunamente en las emergencias psiquiátricas. La creación de redes virtuales puede proporcionar un apoyo social adecuado y mitigar la falta de disponibilidad temporal de los servicios comunitarios.

Además de aumentar la tasa de desempleo^{42,139}, la actual crisis global está exacerbando las desigualdades socioeconómicas existentes. De hecho, se ha visto que migrantes, diferentes minorías culturales y étnicas, así como grupos socioeconómicamente desfavorecidos, son menos capaces de cumplir las recomendaciones de “quedarse en casa”¹⁴⁰ y, en consecuencia, se ven más afectados por el virus¹⁴¹⁻¹⁴³. Estos grupos en gran parte se superponen con los que tienen más riesgo de suicidio.

Se necesitan intervenciones específicas para estas poblaciones vulnerables destinadas a aumentar el acceso a la atención sanitaria y reducir las desigualdades socioeconómicas a través de políticas laborales y de bienestar. El refuerzo de las líneas de ayuda durante la crisis también puede ser fundamental para identificar e intervenir oportunamente en las crisis psicosociales emergentes que pueden conducir a conductas suicidas.

Otro efecto importante de esta crisis global es el aumento de los conflictos y la violencia doméstica y de género²⁹. Se necesitan acciones de salud pública para prevenir la violencia doméstica y deben adaptarse a la situación actual¹⁴⁴. Se deben utilizar métodos de vigilancia a través de mensajes de texto, notificaciones ocultas en teléfonos inteligentes, u otros métodos que permitan a las víctimas de violencia doméstica pedir ayuda de manera segura. Los registros policiales y de salud se pueden vincular de acuerdo con

la legislación local para identificar oportunamente a las personas en riesgo. Debe garantizarse una vigilancia adecuada mediante interrogatorios de rutina y consultas a distancia con el sistema de atención de la salud. Para mitigar y prevenir el impacto negativo en la salud mental, las víctimas de violencia doméstica y de género deben ser derivadas a intervenciones online o en persona basadas en la evidencia, como aquellas basadas en la terapia cognitivo conductual¹⁴⁵.

Los pacientes con COVID-19^{10,146} y el personal sanitario de primera línea^{147,148} son también particularmente vulnerable a resultados psicológicos negativos. Por lo tanto, se deben implementar intervenciones para aumentar la conciencia sobre la salud mental, promover habilidades de afrontamiento efectivas, reducir los síntomas del trastorno de estrés postraumático primario y secundario (TEPT) y disminuir el aislamiento social. Deben programarse exámenes y evaluaciones de salud mental y garantizarse la derivación a tratamientos basados en la evidencia.

El duelo por COVID-19 puede ser un gran desafío¹⁴⁹⁻¹⁵². La muerte traumática, la falta de preparación para la muerte y el escaso apoyo social^{153,154} se han descrito como factores de riesgo para un duelo complicado, lo que a su vez resulta en un mayor riesgo de conductas suicidas, independientemente de otros trastornos psiquiátricos como el trastorno depresivo mayor y el TEPT^{155,156}.

Finalmente, el impacto descrito anteriormente de la pandemia en el aumento del aislamiento social y la soledad, se vuelve particularmente preocupante cuando se consideran las personas de edad avanzada. Un estudio reciente¹⁵⁷ informó que tener entre 59 y 80 años de edad se asociaba significativamente con mayores niveles de depresión, ansiedad y síntomas de TEPT durante la pandemia, en comparación con los grupos de edad más jóvenes.

Las llamadas telefónicas y las plataformas digitales pueden representar instrumentos valiosos para mitigar la sensación de soledad y aislamiento social, aun cuando pueda haber disparidades en el acceso o conocimiento de los recursos digitales entre las personas de edad avanzada¹⁵⁸.

Intervenciones indicadas

Tratamiento de trastornos mentales

Existe evidencia sólida sobre la efectividad del tratamiento farmacológico y psicológico de los trastornos psiquiátricos para reducir la conducta suicida^{55,63,159-163}. Estudios farmacoepidemiológicos nacionales y regionales muestran un efecto protector de la prescripción de antidepresivos sobre el suicidio¹⁶⁴. Se ha informado que los antidepresivos disminuyen los pensamientos y conductas suicidas en pacientes adultos y geriátricos^{165,166}. Los estudios publicados sistemáticamente hacen referencia a los efectos anti-suicidas del litio, tanto en muestras clínicas como en la población general^{167,168}. Otros estabilizadores del estado de ánimo, como valproato, lamotrigina y carbamazepina, también pueden tener un efecto antisuicida¹⁶⁹. Se ha comunicado que los antipsicóticos de segunda generación son eficaces para reducir el riesgo de suicidio en pacientes con esquizofrenia¹⁷⁰⁻¹⁷². Hay informes de resultados prometedores^{173,174} para el uso de ketamina: una sola infusión redujo rápidamente los pensamientos suicidas en un día y hasta durante una semana en pacientes deprimidos con ideas suicidas¹⁷⁵, pero todavía no se han evaluado sus efectos a largo plazo.

Entre las psicoterapias, se ha notificado que la terapia cognitivo conductual individual reduce significativamente los pensamientos y

conductas suicidas en comparación con el tratamiento habitual^{162,176}. En un metaanálisis reciente¹⁷⁷, se observó que la terapia conductual dialéctica era eficaz para reducir la conducta suicida y las repetidas tentativas, sobre todo en mujeres con trastorno límite de la personalidad. Intervenciones breves, enfocadas en la identificación de señales de advertencia, habilidades de afrontamiento y apoyo social disponible, ayuda profesional y planificación de la crisis, han resultado efectivas para prevenir los pensamientos y conductas suicidas^{178,179}. La intervención y contacto breve (BIC) implementado en el ensayo controlado aleatorizado SUPRE-MISS (*Multisite Intervention Study on Suicidal Behaviours*, Estudio de Intervención Multisitio sobre Comportamientos Suicidas) de la OMS, demostró una disminución significativa del suicidio después de un seguimiento de 18 meses en comparación con el tratamiento habitual¹⁸⁰.

Durante la pandemia de COVID-19, las medidas de contención afectan la disponibilidad de tratamiento, ya que los consultorios y otros servicios psiquiátricos pueden estar cerrados¹⁸¹. Es posible que empeoren los síntomas de los trastornos mentales –como ansiedad, depresión y TEPT– entre pacientes psiquiátricos, y que aumenten los trastornos de salud mental en la población general, incluido el personal de emergencias^{13,14,17,49,182}. En consecuencia, puede aumentar la conducta suicida⁹.

Debido al probable aumento de los trastornos mentales, se recomienda a los profesionales de la salud mental continuar el tratamiento y la evaluación en persona (si es posible) u online e incrementar la evaluación de las personas en riesgo⁴⁹. Se anima a los sistemas de asistencia sanitaria local y nacional que ofrezcan guías para la evaluación a distancia de los trastornos mentales y el riesgo de suicidio. Puesto que los individuos no tratados tienen mayor riesgo de suicidio^{55,183}, se debe proporcionar atención apropiada para los síntomas de ansiedad, depresión y TEPT, abuso de alcohol y drogas, trastornos psicóticos y otros trastornos psiquiátricos. Además, se han de ofrecer intervenciones online para manejar los síntomas psiquiátricos.

Cadena asistencial y seguimiento

La cadena asistencial es un modelo integrado en el que la eficacia de la atención está asegurada por la coordinación general entre los diferentes servicios y actividades¹⁸⁴. En este modelo, la atención primaria, los hospitales y los servicios comunitarios están vinculados e integrados a través de acuerdos locales para crear procedimientos para la identificación, tratamiento y manejo de enfermedades específicas o trastornos crónicos.

Una cadena asistencial continuada y en funcionamiento, con un seguimiento adecuado de los pacientes, ha resultado eficaz para reducir el suicidio de individuos en riesgo^{63,180}. Debido a las crecientes demandas en los sistemas de asistencia sanitaria durante la pandemia de COVID-19, es probable que se produzca una interrupción de la cadena asistencial y un seguimiento tardío de los pacientes psiquiátricos, con potenciales efectos negativos sobre el riesgo de suicidio.

Es fundamental para la continuidad asistencial, la promoción del compromiso con el tratamiento. Brindar a los pacientes psicoeducación sobre la importancia del tratamiento de seguimiento y una cita ambulatoria después de la primera semana del alta^{185,186} son estrategias recomendadas para involucrar a los individuos suicidas.

Los contactos de seguimiento posteriores al alta, que incluyen llamadas telefónicas, postales, cartas y métodos basados en la tecnología (p. ej., correos electrónicos y mensajes de texto) han

mostrado resultados prometedores para mejorar la adherencia al tratamiento y reducir la conducta suicida^{187,188}.

Se requieren acciones apropiadas para desarrollar nuevas líneas de ayuda y reforzar las existentes para pacientes suicidas y personas afectadas por la pandemia y para incrementar la formación de personal voluntario en salud mental. El uso de la telemedicina parece ser fundamental para mantener una cadena asistencial efectiva para los pacientes suicidas.

TELEMEDICINA DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

Durante la pandemia en curso, la atención de la salud mental afronta desafíos importantes relacionados con la escasez de personal, la disminución de los recursos y el riesgo de que los servicios asistenciales sanitarios se conviertan en focos de contagio. La telemedicina es una de las mejores herramientas para afrontar estos desafíos y, al mismo tiempo, abordar el aumento esperado en la demanda de atención de salud mental.

La telemedicina se define como la prestación de asistencia sanitaria a distancia con ayuda de la tecnología¹⁸⁹. Por lo general, incluye comunicación remota de audio y video bidireccional¹⁹⁰ entre pacientes y profesionales sanitarios. Sin embargo, otras formas, como las aplicaciones o los sitios web de autoayuda, pueden apoyar la teleasistencia psiquiátrica y ofrecer oportunidades adicionales de tratamiento¹⁹¹.

La expansión de la telemedicina en la asistencia a la salud mental tiene varias ventajas. En primer lugar, el diagnóstico y el tratamiento psiquiátricos constituyen un marco razonable para la telemedicina porque se realizan a través de entrevistas en contraposición a la evaluación física¹⁹². En segundo lugar, los costes de la telemedicina pueden ser más bajos en comparación con la atención de salud mental tradicional^{193,194}. En tercer lugar, se reducen otras barreras de los enfoques tradicionales de la asistencia a la salud mental, como el estigma^{194,195}. También se ha reconocido el potencial de aumentar la atención para los esfuerzos de prevención del suicidio^{196,197}.

Las barreras que limitan el empleo de la telemedicina incluyen la falta de acceso a internet¹⁹⁸, los dispositivos electrónicos requeridos, o las capacidades tecnológicas de los destinatarios, especialmente las personas de edad avanzada o con enfermedades mentales graves¹⁹⁹. La cobertura de la telemedicina a través de seguros médicos puede ser limitada²⁰⁰, y es necesaria la integración en los sistemas de asistencia sanitaria para asegurar la amplia disponibilidad de servicios médicos digitales para la población^{201,202}.

Los desafíos legales y éticos están relacionados con el almacenamiento y el intercambio de datos personales confidenciales, la seguridad de la comunicación con los pacientes, la privacidad del paciente en el lugar donde se realiza la consulta remota, y las decisiones difíciles en situaciones en las que es necesaria una visita tradicional en persona, para conseguir los mejores efectos del tratamiento^{191,196}. El manejo remoto de pacientes con riesgo agudo de suicidio plantea cuestiones éticas muy importantes y debe gestionarse involucrando a la familia y la red social. La comunicación directa con los servicios de emergencias debe estar disponible cuando no dan resultado los intentos por motivar a la persona suicida para que busque ayuda. La reglamentación legal para la telemedicina falta en la mayoría de los países y se requiere con urgencia.

Existe alguna evidencia de la efectividad de las intervenciones preventivas del suicidio mejoradas con tecnología²⁰³. Las intervenciones de autocuidado digital no guiadas han demostrado reducir los

pensamientos suicidas y los síntomas relacionados con el suicidio en personas con dificultades psiquiátricas graves¹⁹⁴ o autolesión²⁰⁴, mientras que otras mostraron reducciones de los pensamientos suicidas, pero no de autolesión o tentativas de suicidio, en comparación con controles en lista de espera o intervenciones de autocuidado²⁰⁵⁻²⁰⁷. Las intervenciones preventivas de suicidio mejoradas con tecnología pueden ser más eficaces en personas más jóvenes, debido a su mayor aceptación y afinidad con la tecnología²⁰⁸. El contacto breve por mensajes de texto ha mostrado potencial para reducir los reintentos después de una tentativa de suicidio, al iniciar el contacto con apoyo durante la crisis²⁰⁹.

La concordancia de los diagnósticos psiquiátricos entre la evaluación presencial y la telemedicina parece ser alta, lo que indica su utilidad potencial²¹⁰. Además, se ha visto que la telepsiquiatría es rentable²¹¹ y parece ser útil como intervención en crisis²¹². Por consiguiente, se dispone de varias ventajas para la implementación de la telemedicina y cierta evidencia para su uso en la prevención del suicidio. Debido a las limitadas metodologías utilizadas en estudios previos sobre telemedicina²⁰⁵, se requiere más investigación de alta calidad.

Durante la pandemia de COVID-19, ha resultado evidente que un gran número de consultas se puede atender a distancia²¹³, que la infraestructura para la telemedicina está ampliamente disponible^{213,214}, y que la propia pandemia representa una oportunidad para expandir el uso de la telemedicina²¹⁵. Se ha comunicado que la telepsiquiatría puede ser eficaz para la evaluación de síntomas de salud mental en pacientes con COVID-19 y para optimizar el tratamiento²¹⁶, y que las evaluaciones online son útiles antes que las consultas y como seguimiento²¹⁷. Por consiguiente, es posible la asistencia continuada en un momento en el que los sistemas de asistencia sanitaria están desbordados²¹⁸.

Los desafíos existentes y adicionales para utilizar la telemedicina en la asistencia a la salud mental también han resultado evidentes. Se deben establecer rápidamente nuevos protocolos de evaluación y tratamiento^{213,217}. Persisten los problemas relacionados con la privacidad, la confidencialidad y el acceso²¹⁷. Se requieren lugares tranquilos y auriculares y, en caso de privacidad limitada, se deben adoptar preguntas de sí/no²¹⁷. Estos aspectos pueden afectar a determinadas personas más que a otras. Por ejemplo, un estatus socioeconómico más bajo puede comportar viviendas más pequeñas y, en consecuencia, una privacidad reducida. Los pacientes de edad avanzada pueden tener falta de acceso a dispositivos electrónicos²¹⁷. Las discapacidades y el analfabetismo tecnológico plantean un obstáculo importante para el acceso^{219,220}. Los aspectos sociales de los enfoques médicos tradicionales se pierden con la telemedicina, y esto puede ser un problema importante para algunas categorías de pacientes psiquiátricos²²¹.

La evaluación continuada de la telemedicina es fundamental. La infraestructura requiere mejoras y crecimiento para contrarrestar los desafíos únicos durante la pandemia en el corto plazo. La perspectiva de sostener estos cambios a largo plazo y mejorar la asistencia^{222,223} es una oportunidad valiosa que debe orientar los esfuerzos de los responsables políticos. Aunque la evidencia de la telemedicina diseñada específicamente para la prevención del suicidio es limitada, ya se han destacado algunas ventajas^{197,203}.

CONCLUSIONES

La implementación continua y fortalecida de medidas preventivas del suicidio durante y después de la pandemia de COVID-19

es de importancia mundial. La prevención del suicidio debe ser una prioridad tanto para los responsables de la formulación de políticas como para los profesionales sanitarios, y no debe posponerse mientras se hace frente a la pandemia. Este documento tiene como objetivo informar a la comunidad científica, profesionales sanitarios, responsables de establecer políticas y políticos sobre las adaptaciones plausibles y/o refuerzos de las estrategias de prevención del suicidio basadas en la evidencia, que deben emprenderse debido al severo impacto de la pandemia en la vida cotidiana.

El análisis de factores de riesgo y de protección muestra que la mayoría de ellos se ven afectados, y la pandemia puede tener impactos tanto positivos como negativos. Sin embargo, el efecto negativo parece ser mayor. Por lo tanto, es probable que se produzca el aumento previsto de problemas de salud mental y suicidios^{9,13-15,17,49-53,224}.

La selección de estrategias de prevención del suicidio con base en una evidencia sólida sigue siendo esencial durante toda esta crisis. Sin embargo, enfrentamos desafíos únicos debido a la necesidad de medidas urgentes y la falta de evidencia que indique cómo deben adaptarse las intervenciones. Las adaptaciones y refuerzos pueden ser más efectivos en algunas regiones o países en comparación con otros, debido a las diferencias en las tasas locales de suicidio, las intervenciones ya implementadas, el estado del sistema local de asistencia médica y de salud mental, o las políticas locales y nacionales. Se necesita una investigación confirmatoria para investigar qué adaptaciones son efectivas teniendo en cuenta los diferentes contextos culturales, económicos y sanitarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Suicide. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/suicide>.
2. World Health Organization. Suicide in the world – Global health estimates. Geneva: World Health Organization, 2019.
3. Nock MK, Borges G, Bromet EJ et al. Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. *Br J Psychiatry* 2008;192:98-105.
4. Köves K, Köves KE, De Leo D. Natural disasters and suicidal behaviours: a systematic literature review. *J Affect Disord* 2013;146:1-14.
5. Lee SM, Kang WS, Cho AR et al. Psychological impact of the 2015 MERS outbreak on hospital workers and quarantined hemodialysis patients. *Compr Psychiatry* 2018;87:123-7.
6. Lester D. Suicide during war and genocide. In: Wasserman D, Wasserman C (eds). *Oxford textbook of suicidology and suicide prevention*. Oxford: Oxford University Press, 2009:215-8.
7. Chen P, Mao L, Nassif G et al. Coronavirus disease (COVID-19): the need to maintain regular physical activity while taking precautions. *J Sport Health Sci* 2020;9:103-4.
8. Mattioli AV, Ballerini Puviani M, Nasi M et al. COVID-19 pandemic: the effects of quarantine on cardiovascular risk. *Eur J Clin Nutr* 2020;74:852-5.
9. Adhanom Ghebreyesus T. Addressing mental health needs: an integral part of COVID-19 response. *World Psychiatry* 2020;19:129-30.
10. Bach T. Will suicides rise because of COVID-19? *US News*, May 22, 2020.
11. Bo H-X, Li W, Yang Y et al. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. *Psychol Med* (in press).
12. Fiorillo A, Gorwood P. The consequences of the COVID-19 pandemic on mental health and implications for clinical practice. *Eur Psychiatry* 2020; 63:e32.
13. Holmes EA, O'Connor RC, Perry VH et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *Lancet Psychiatry* 2020;7:547-60.
14. Sher L. COVID-19, anxiety, sleep disturbances and suicide. *Sleep Med* 2020; 70:124.
15. Li J, Yang Z, Qiu H et al. Anxiety and depression among general population in China at the peak of the COVID-19 pandemic. *World Psychiatry* 2020;19:249-50.

16. International Monetary Fund. IMF's Georgieva: COVID-19 economic outlook negative, but rebound in 2021. <https://www.imf.org/external/mmedia/view.aspx>.
17. Brooks SK, Webster RK, Smith LE et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020;395:912-20.
18. United Nations. Everyone included: social impact of COVID-19. <https://www.un.org/development/desa/dspd/everyone-included-covid-19.html>.
19. Wasserman D, van der Gaag R, Wise J. The term "physical distancing" is recommended rather than "social distancing" during the COVID-19 pandemic for reducing feelings of rejection among people with mental health problems. *Eur Psychiatry* 2020;63:e52.
20. Wasserman D, van der Gaag R, Wise J. Terms 'physical distancing' and 'emotional closeness' should be used and not 'social distancing' when defeating the COVID-19 pandemic. *Science* 2020;367:1282.
21. Bouziri H, Smith DRM, Descatha A et al. Working from home in the time of COVID-19: how to best preserve occupational health? *Occup Environ Med* 2020;77:509-10.
22. Zhang SX, Wang Y, Rauch A et al. Unprecedented disruption of lives and work: health, distress and life satisfaction of working adults in China one month into the COVID-19 outbreak. *Psychiatry Res* 2020;288:112958.
23. Lee J. Mental health effects of school closures during COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:421.
24. Van Lancker W, Parolin Z. COVID-19, school closures, and child poverty: a social crisis in the making. *Lancet Public Health* 2020;5:e243-4.
25. Calati R, Ferrari C, Brittnner M et al. Suicidal thoughts and behaviors and social isolation: a narrative review of the literature. *J Affect Disord* 2019;245:653-67.
26. Leigh-Hunt N, Baggeley D, Bash K et al. An overview of systematic reviews on the public health consequences of social isolation and loneliness. *Public Health* 2017;152:157-71.
27. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. *J Transl Med* 2020;18:229.
28. Usher K, Bhullar N, Durkin J et al. Family violence and COVID-19: increased vulnerability and reduced options for support. *Int J Ment Health Nurs* 2020;29:549-52.
29. van Gelder N, Peterman A, Potts A et al. COVID-19: reducing the risk of infection might increase the risk of intimate partner violence. *E Clinical Medicine* 2020;21:100348.
30. Soole R, Kölves K, Leo DD. Suicide in children: a systematic review. *Arch Suicide Res* 2015;19:285-304.
31. Dalton TR, Knipe D, Feder G et al. Prevalence and correlates of domestic violence among people seeking treatment for self-harm: data from a regional self-harm register. *Emerg Med J* 2019;36:407-9.
32. Devries KM, Mak JY, Bacchus LJ et al. Intimate partner violence and incident depressive symptoms and suicide attempts: a systematic review of longitudinal studies. *PLoS Med* 2013;10:e1001439.
33. Zatti C, Rosa V, Barros A et al. Childhood trauma and suicide attempt: a meta-analysis of longitudinal studies from the last decade. *Psychiatry Res* 2017;256:353-8.
34. European Commission. European economic forecast. Spring 2020. https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/economy-finance/ip125_en.pdf.
35. Rushe D, Holpuch A. 20m Americans lost their jobs in April in worst month since Great Depression. *The Guardian*, May 8, 2020.
36. United Nations Economic Commission for Latin America and the Caribbean. Measuring the impact of COVID-19 with a view to reactivation. <https://www.cepal.org/en/publications/45477-measuring-impact-covid-19-view-reactivation>.
37. The World Bank. East Asia and the Pacific in the time of COVID-19. www.worldbank.org/en/region/eap/publication/east-asia-pacific-economicupdate.
38. United Nations Economic Commission for Africa. COVID-19 in Africa: protecting lives and economies. <https://www.uneca.org/publications/covid-19-africa-protecting-lives-and-economies>.
39. Oyesanya M, Lopez-Morinigo J, Dutta R. Systematic review of suicide in economic recession. *World J Psychiatry* 2015;5:243.
40. Parmar D, Stavropoulou C, Ioannidis JPA. Health outcomes during the 2008 financial crisis in Europe: systematic literature review. *BMJ* 2016;354:i4588.
41. Stuckler D, Basu S, Suhrcke M et al. The public health effect of economic crises and alternative policy responses in Europe: an empirical analysis. *Lancet* 2009;374:315-23.
42. McIntyre RS, Lee Y. Preventing suicide in the context of the COVID-19 pandemic. *World Psychiatry* 2020;19:250-1.
43. Matsubayashi T, Sekijima K, Ueda M. Government spending, recession, and suicide: evidence from Japan. *BMC Public Health* 2020;20:243.
44. World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard 2020. <https://covid19.who.int>.
45. Modi C, Boehm V, Ferraro S et al. How deadly is COVID-19? A rigorous analysis of excess mortality and age-dependent fatality rates in Italy. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20067074>.
46. Dale B, Stylianou N. What is the true death toll of the coronavirus pandemic? *BBC News*, June 18, 2020.
47. Wu J, McCann A, Katz J et al. 107,000 missing deaths: tracking the true toll of the coronavirus outbreak. *New York Times*, June 23, 2020.
48. Kokou-Kpolou CK, Fernandez-Alcantara M, Cenat JM. Prolonged grief related to COVID-19 deaths: do we have to fear a steep rise in traumatic and disenfranchised griefs? *Psychol Trauma* 2020;12(Suppl. 1):S94-5.
49. Gunnell D, Appleby L, Arensman E et al. Suicide risk and prevention during the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020;7:468-71.
50. Klomek AB. Suicide prevention during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry* 2020;7:390.
51. Mamun MA, Griffiths MD. First COVID-19 suicide case in Bangladesh due to fear of COVID-19 and xenophobia: possible suicide prevention strategies. *Asian J Psychiatry* 2020;51:102073.
52. Reger MA, Stanley IH, Joiner TE. Suicide mortality and coronavirus disease 2019 – A perfect storm? *JAMA Psychiatry* (in press).
53. World Health Organization. Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak. Geneva: World Health Organization, 2020.
54. Wasserman D. Suicide: an unnecessary death, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2016.
55. World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative. Geneva: World Health Organization, 2014.
56. Welton RS. The management of suicidality: assessment and intervention. *Psychiatry* 2007;4:24-34.
57. Polizzi C, Lynn SJ, Perry A. Stress and coping in the time of COVID-19: pathways to resilience and recovery. *Clin Neuropsychiatry* 2020;17:59-62.
58. Newby J, O'Moore K, Tang S et al. Acute mental health responses during the COVID-19 pandemic in Australia. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.03.20089961v1>.
59. Suicide Prevention Resource Center. Understanding risk and protective factors for suicide: a primer for preventing suicide. Newton: Education Development Center, Inc, 2011.
60. Goldsmith SK, Pellmar TC, Kleinman AM et al. Reducing suicide: a national imperative. Washington: National Academies Press, 2002.
61. Wasserman D, Drukke T. Strategies in suicide prevention. In: Wasserman D, Wasserman C (eds). *Oxford textbook of suicidology and suicide prevention*. Oxford: Oxford University Press, 2009:381-8.
62. World Health Organization. National suicide prevention strategies: progress, examples and indicators. Geneva: World Health Organization, 2018.
63. Zalsman G, Hawton K, Wasserman D et al. Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review. *Lancet Psychiatry* 2016;3:646-59.
64. Isaac M, Elias B, Katz LY et al. Gatekeeper training as a preventative intervention for suicide: a systematic review. *Can J Psychiatry* 2009;54:260-8.
65. Kim C. The impacts of social protection policies and programs on suicide: a literature review. *Int J Health Serv* 2018;48:512-34.
66. Puig-Barrachina V, Giro P, Artazcoz L et al. The impact of active labour market policies on health outcomes: a scoping review. *Eur J Public Health* 2020;30:36-42.
67. Reeves A, McKee M, Gunnell D et al. Economic shocks, resilience, and male suicides in the Great Recession: cross-national analysis of 20 EU countries. *Eur J Public Health* 2015;25:404-9.
68. Shibata H. The effect of active labor market policies on suicide rates: a panel data analysis for 26 OECD countries, 1980-2007. *Japanese Sociological Review* 2014;65:116-33.
69. Cylus J, Glymour MM, Avendano M. Do generous unemployment benefit programs reduce suicide rates? A state fixed-effect analysis covering 1968-2008. *Am J Epidemiol* 2014;180:45-52.
70. Norström T, Grönqvist H. The Great Recession, unemployment and suicide. *J Epidemiol Community Health* 2015;69:110-6.
71. Torry M. The United States, basic income, and Covid. *BIEN Conversations*, June 9, 2020.
72. Gibson M, Hearty W, Craig P. Universal basic income – A scoping review of evidence on impacts and study characteristics. <https://whatworksscotland.ac.uk>.
73. Painter A. A universal basic income: the answer to poverty, insecurity, and health inequality? *BMJ* 2016;355:i6473.
74. Christian C, Hensel L, Roth C. Income shocks and suicides: causal evidence from Indonesia. *Rev Econ Stat* 2019;101:905-20.
75. Fowler KA, Gladden RM, Vagi KJ et al. Increase in suicides associated with home eviction and foreclosure during the US housing crisis: findings from 16 National Violent Death Reporting System States, 2005-2010. *Am J Public Health* 2014;105:311-6.

76. Houle JN, Light MT. The home foreclosure crisis and rising suicide rates, 2005 to 2010. *Am J Public Health* 2014;104:1073-9.
77. Wahlbeck K, Cresswell-Smith J, Haaramo P et al. Interventions to mitigate the effects of poverty and inequality on mental health. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2017;52:505-14.
78. Ajdacic-Gross V, Weiss MG, Ring M et al. Methods of suicide: international suicide patterns derived from the WHO mortality database. *Bull World Health Organ* 2008;86:726-32.
79. Cano-Montalbán I, Quevedo-Blasco R. Sociodemographic variables most associated with suicidal behaviour and suicide methods in Europe and America. A systematic review. *Eur J Psychol Appl L* 2018;10:15-25.
80. Mew EJ, Padmanathan P, Konradsen F et al. The global burden of fatal self-poisoning with pesticides 2006-15: systematic review. *J Affect Disord* 2017;219:93-104.
81. Centers for Disease and Control Prevention. Leading causes of death reports, 1981-2018. <https://webappa.cdc.gov/sasweb/ncipc/leadcause.html>.
82. Chia BH, Chia A, Ng WY et al. Suicide methods in Singapore (2000-2004): types and associations. *Suicide Life Threat Behav* 2011;41:574-83.
83. Wong PW, Caine ED, Lee CK et al. Suicides by jumping from a height in Hong Kong: a review of coroner court files. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:211-9.
84. Spicer RS, Miller TR. Suicide acts in 8 states: incidence and case fatality rates by demographics and method. *Am J Public Health* 2000;90:1885-91.
85. Sarchiapone M, Mandelli L, Iosue M et al. Controlling access to suicide means. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:4550-62.
86. Yip PSF, Caine E, Yousuf S et al. Means restriction for suicide prevention. *Lancet* 2012;379:2393-9.
87. Romano S, Galante H, Figueira D et al. Time-trend analysis of medicine sales and shortages during COVID-19 outbreak: data from community pharmacies. *Res Social Adm Pharm* (in press).
88. Mannix R, Lee LK, Fleegler EW. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and firearms in the United States: will an epidemic of suicide follow? *Ann Intern Med* (in press).
89. Collins K, Yaffe-Bellany D. About 2 million guns were sold in the U.S. as virus fears spread. *New York Times*, April 2, 2020.
90. Gunnell D, Knipe D, Chang SS et al. Prevention of suicide with regulations aimed at restricting access to highly hazardous pesticides: a systematic review of the international evidence. *Lancet Glob Health* 2017;5:e1026-37.
91. Darvishi N, Farhadi M, Haghtalab T et al. Alcohol-related risk of suicidal ideation, suicide attempt, and completed suicide: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0126870.
92. Wilcox HC, Conner KR, Caine ED. Association of alcohol and drug use disorders and completed suicide: an empirical review of cohort studies. *Drug Alcohol Depend* 2004;76(Suppl.):S11-9.
93. Borges G, Loera CR. Alcohol and drug use in suicidal behaviour. *Curr Opin Psychiatry* 2010;23:195-204.
94. Xuan Z, Naimi TS, Kaplan MS et al. Alcohol policies and suicide: a review of the literature. *Alcohol Clin Exp Res* 2016;40:2043-55.
95. World Health Organization. mhGAP evidence-based recommendations for management of self-harm and suicide in non-specialized health settings. Reducing the availability of alcohol. Geneva: World Health Organization, 2015.
96. Wasserman D, Värnik A. Suicide-preventive effects of perestroika in the former USSR: the role of alcohol restriction. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98(Suppl.394):1-4.
97. World Health Organization. Global strategy to reduce harmful use of alcohol. Geneva: World Health Organization, 2010.
98. Norström T, Rossow I. Alcohol consumption as a risk factor for suicidal behavior: a systematic review of associations at the individual and at the population level. *Arch Suicide Res* 2016;20:489-506.
99. World Health Organization. Alcohol and COVID-19: what you need to know. Geneva: World Health Organization, 2020.
100. Schomerus G, Schwahn C, Holzinger A et al. Evolution of public attitudes about mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:440-52.
101. Thornicroft G, Mehta N, Clement S et al. Evidence for effective interventions to reduce mental-health-related stigma and discrimination. *Lancet* 2016;387:1123-32.
102. World Health Organization Regional Office for Europe. Mental health and COVID-19. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe, 2020.
103. United Nations. Policy brief: COVID-19 and the need for action on mental health. New York: United Nations, 2020.
104. Centers for Disease Control and Prevention. Mental health and coping during COVID-19. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2020.
105. Karolinska Institutet National Centre for Suicide Research and Prevention. The coronavirus: risk for increased suicide and self-harm in the society after the pandemic. <https://ki.se/en/nasp>.
106. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS et al. Annual research review: a metaanalysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2015;56:345-65.
107. Balazs J, Miklosi M, Keresztesy A et al. Adolescent subthreshold-depression and anxiety: psychopathology, functional impairment and increased suicide risk. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54:670-7.
108. Carli V, Hoven CW, Wasserman C et al. A newly identified group of adolescents at "invisible" risk for psychopathology and suicidal behavior: findings from the SEYLE study. *World Psychiatry* 2014;13:78-86.
109. Cusimano MD, Sameem M. The effectiveness of middle and high school-based suicide prevention programmes for adolescents: a systematic review. *Injury Prevention* 2011;17:43-9.
110. Robinson J, Cox G, Malone A et al. A systematic review of school-based interventions aimed at preventing, treating, and responding to suicide-related behavior in young people. *Crisis* 2013;34:164-82.
111. Wasserman D, Hoven CW, Wasserman C et al. School-based suicide prevention programmes: the SEYLE cluster-randomised, controlled trial. *Lancet* 2015;385:1536-44.
112. Katz C, Bolton SL, Katz LY et al. A systematic review of school-based suicide prevention programs. *Depress Anxiety* 2013;30:1030-45.
113. Robinson J, Calear AL, Bailey E. Suicide prevention in educational settings: a review. *Australas Psychiatry* 2018;26:132-40.
114. Editorial. Pandemic school closures: risks and opportunities. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:341.
115. Durkee T, Kaess M, Carli V et al. Prevalence of pathological internet use among adolescents in Europe: demographic and social factors. *Addiction* 2012;107:2210-22.
116. Light. Rising levels of hate speech & online toxicity during this time of crisis. https://light.com/Toxicity_during_coronavirus_Report-Light.pdf.
117. Kaess M, Durkee T, Brunner R et al. Pathological Internet use among European adolescents: psychopathology and self-destructive behaviours. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014;23:1093-102.
118. Sisask M, Värnik A. Media roles in suicide prevention: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2012;9:123-38.
119. Niederkrotenthaler T, Braun M, Pirkis J et al. Association between suicide reporting in the media and suicide: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;368:m575.
120. Bohanna I, Wang X. Media guidelines for the responsible reporting of suicide. *Crisis* 2012;33:190-8.
121. World Health Organization. Preventing suicide: a resource for media professionals. Geneva: World Health Organization, 2017.
122. International Association for Suicide Prevention. Reporting on suicide during the COVID-19 pandemic. <https://www.iasp.info>.
123. Garfin DR, Silver RC, Holman EA. The novel coronavirus (COVID-2019) outbreak: amplification of public health consequences by media exposure. *Health Psychol* 2020;39:355-7.
124. Cho J, Lee WJ, Moon KT et al. Medical care utilization during 1 year prior to death in suicides motivated by physical illnesses. *J Prev Med Public Health* 2013;46:147-54.
125. Brooks SK, Dunn R, Amlot R et al. A systematic, thematic review of social and occupational factors associated with psychological outcomes in healthcare employees during an infectious disease outbreak. *J Occup Environ Med* 2018;60:248-57.
126. Greenberg N, Docherty M, Gnanapragasam S et al. Managing mental health challenges faced by healthcare workers during covid-19 pandemic. *BMJ* 2020;368:m1211.
127. Huang J, Liu F, Teng Z et al. Care for the psychological status of frontline medical staff fighting against COVID-19. *Clin Infect Dis* (in press).
128. Shanafelt T, Ripp J, Trockel M. Understanding and addressing sources of anxiety among health care professionals during the COVID-19 pandemic. *JAMA* (in press).
129. Wong TW, Yau JKY, Chan CLW et al. The psychological impact of severe acute respiratory syndrome outbreak on healthcare workers in emergency departments and how they cope. *Eur J Emerg Med* 2005;12:13-8.
130. Zero Suicide Institute. Telehealth and suicide care during the COVID-19 pandemic. <http://zerosuicide.edc.org>.
131. Yonemoto N, Kawashima Y, Endo K et al. Gatekeeper training for suicidal behaviors: a systematic review. *J Affect Disord* 2019;246:506-14.
132. Mississippi State University. DMH and MSU offer 'The Alliance Project' suicide prevention training online. Starkville: Mississippi State University, 2020.
133. Zero Suicide Alliance. Zero Suicide Alliance training. <https://www.zerosuicidealliance.com>.

134. Mental Health First Aid Australia. <https://mhfa.com.au>.
135. Hadlaczky G, Hökby S, Mkrtchian A et al. Mental Health First Aid is an effective public health intervention for improving knowledge, attitudes, and behaviour: a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry* 2014;26:467-75.
136. Druss BG. Addressing the COVID-19 pandemic in populations with serious mental illness. *JAMA Psychiatry* (in press).
137. Hao F, Tan W, Jiang L et al. Do psychiatric patients experience more psychiatric symptoms during COVID-19 pandemic and lockdown? A case-control study with service and research implications for immunopsychiatry. *Brain Behav Immun* 2020;87:100-6.
138. Zhou J, Liu L, Xue P et al. Mental health response to the COVID-19 outbreak in China. *Am J Psychiatry* 2020;177:574-5.
139. Kawohl W, Nordt C. COVID-19, unemployment, and suicide. *Lancet Psychiatry* 2020;7:389-90.
140. Valentino-DeVries J, Lu D, Dance GJX. Location data says it all: staying at home during coronavirus is a luxury. *New York Times*, April 3, 2020.
141. Azar KMJ, Shen Z, Romanelli RJ et al. Disparities in outcomes among COVID-19 patients in a large health care system in California. *Health Aff* 2020;39:1253-62.
142. van Dorn A, Cooney RE, Sabin ML. COVID-19 exacerbating inequalities in the US. *Lancet* 2020;395:1243-4.
143. Wang Z, Tang K. Combating COVID-19: health equity matters. *Nature Med* 2020;26:458.
144. Chandan JS, Taylor J, Bradbury-Jones C et al. COVID-19: a public health approach to manage domestic violence is needed. *Lancet Public Health* 2020;5:e309.
145. Eckhardt CI, Murphy CM, Whitaker DJ et al. The effectiveness of intervention programs for perpetrators and victims of intimate partner violence. *Partner Abuse* 2013;4:196-231.
146. Davydow DS, Gifford JM, Desai SV et al. Posttraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:421-34.
147. Lu W, Wang H, Lin Y et al. Psychological status of medical workforce during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study. *Psychiatry Res* 2020; 288:112936.
148. Kang L, Ma S, Chen M et al. Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: a cross-sectional study. *Brain Behav Immun* 2020;87:11-7.
149. Mayland CR, Harding AJE, Preston N et al. Supporting adults bereaved through COVID-19: a rapid review of the impact of previous pandemics on grief and bereavement. *J Pain Symptom Manage* 2020;60:e33-9.
150. Gesi C, Carmassi C, Cerveri G et al. Complicated grief: what to expect after the coronavirus pandemic. *Front Psychiatry* 2020;11:489.
151. Carr D, Boerner K, Moorman S. Bereavement in the time of coronavirus: unprecedented challenges demand novel interventions. *J Aging Soc Policy* 2020;32:425-31.
152. Selman LE, Chao D, Sowden R et al. Bereavement support on the frontline of COVID-19: recommendations for hospital clinicians. *J Pain Symptom Manage* 2020;60:e81-6.
153. Burke LA, Neimeyer RA. Prospective risk factors for complicated grief: a review of the empirical literature. In: Stroebe M, Schut H, van den Buet J (eds). *Complicated grief: scientific foundations for health care professionals*. London: Routledge, 2013:145-60.
154. Lobb EA, Kristjanson LJ, Aoun SM et al. Predictors of complicated grief: a systematic review of empirical studies. *Death Stud* 2010;34:673-98.
155. Latham AE, Prigerson HG. Suicidality and bereavement: complicated grief as psychiatric disorder presenting greatest risk for suicidality. *Suicide Life Threat Behav* 2004;34:350-62.
156. Mogensen H, Moller J, Hultin H et al. Death of a close relative and the risk of suicide in Sweden – A large scale register-based case-crossover study. *PLoS One* 2016;11:e0164274.
157. Gonzalez-Sanguino C, Ausin B, Castellanos MA et al. Mental health consequences during the initial stage of the 2020 coronavirus pandemic (COVID-19) in Spain. *Brain Behav Immun* 2020;87:172-6.
158. Armitage R, Nellums LB. COVID-19 and the consequences of isolating the elderly. *Lancet Public Health* 2020;5:e256.
159. Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L. Suicidal risk in antidepressant drug trials. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:246-8.
160. Bateman K, Hansen L, Turkington D et al. Cognitive behavioral therapy reduces suicidal ideation in schizophrenia: results from a randomized controlled trial. *Suicide Life Threat Behav* 2007;37:284-90.
161. Cipriani A, Hawton K, Stockton S et al. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f3646.
162. Tarrier N, Taylor K, Gooding P. Cognitive-behavioral interventions to reduce suicide behavior: a systematic review and meta-analysis. *Behav Modif* 2008;32:77-108.
163. Weinberg I, Gunderson JG, Hennen J et al. Manual assisted cognitive treatment for deliberate self-harm in borderline personality disorder patients. *J Pers Disord* 2006;20:482-92.
164. Brent DA. Antidepressants and suicidality. *Psychiatr Clin North Am* 2016; 39:503-12.
165. Gibbons RD, Brown CH, Hur K et al. Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment: reanalysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:580-7.
166. Barbui C, Esposito E, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. *CMAJ* 2009;180:291-7.
167. Del Matto L, Muscas M, Murru A et al. Lithium and suicide prevention in mood disorders and in the general population: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;116:142-53.
168. Smith KA, Cipriani A. Lithium and suicide in mood disorders: updated meta-review of the scientific literature. *Bipolar Disord* 2017;19:575-86.
169. Miller JN, Black DW. Bipolar disorder and suicide: a review. *Curr Psychiatry Rep* 2020;22:6.
170. Ringbäck Weitoft G, Berglund M, Lindström EA et al. Mortality, attempted suicide, re-hospitalisation and prescription refill for clozapine and other antipsychotics in Sweden – a register-based study. *Pharmacoepidem Dr Saf* 2014;23:290-8.
171. Barak Y, Mirecki I, Knobler H et al. Suicidality and second generation antipsychotics in schizophrenia patients: a case-controlled retrospective study during a 5-year period. *Psychopharmacology* 2004;175:215-9.
172. Aguilar EJ, Siris SG. Do antipsychotic drugs influence suicidal behavior in schizophrenia? *Psychopharmacol Bull* 2007;40:128-42.
173. Trivedi MH. Antisuicidal effects of ketamine: a promising first step. *Am J Psychiatry* 2018;175:97-9.
174. Al Jurdi RK, Swann A, Mathew SJ. Psychopharmacological agents and suicide risk reduction: ketamine and other approaches. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:81.
175. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH et al. The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2018;175:150-8.
176. Leavey K, Hawkins R. Is cognitive behavioural therapy effective in reducing suicidal ideation and behaviour when delivered face-to-face or via e-health? A systematic review and meta-analysis. *Cogn Behav Ther* 2017;46:353-74.
177. DeCou CR, Comtois KA, Landes SJ. Dialectical behavior therapy is effective for the treatment of suicidal behavior: a meta-analysis. *Behav Ther* 2019;50:60-72.
178. Bryan CJ, Mintz J, Clemans TA et al. Effect of crisis response planning vs. contracts for safety on suicide risk in US Army soldiers: a randomized clinical trial. *J Affect Disord* 2017;212:64-72.
179. Stanley B, Brown GK. Safety planning intervention: a brief intervention to mitigate suicide risk. *Cogn Behav Pract* 2012;19:256-64.
180. Fleischmann A, Bertolote JM, Wasserman D et al. Effectiveness of brief intervention and contact for suicide attempters: a randomized controlled trial in five countries. *Bull World Health Organ* 2008;86:703-9.
181. Simpson SA, Dumas A, McDowell AK et al. Novel coronavirus and related public health interventions are negatively impacting mental health services. *Psychosomatics* (in press).
182. Chevance A, Gourion D, Hoertel N et al. Ensuring mental health care during the SARS-CoV-2 epidemic in France: a narrative review. *Encephale* 2020;46:193-201.
183. Too LS, Spittal MJ, Bugeja L et al. The association between mental disorders and suicide: a systematic review and meta-analysis of record linkage studies. *J Affect Disord* 2019;259:302-13.
184. Åhgren B. Chain of care development in Sweden: results of a national study. *Int J Integr Care* 2003;3:e01.
185. Lizardi D, Stanley B. Treatment engagement: a neglected aspect in the psychiatric care of suicidal patients. *Psychiatr Serv* 2010;61:1183-91.
186. National Action Alliance for Suicide Prevention. Best practices in care transitions for individuals with suicide risk: inpatient care to outpatient care. Washington: Education Development Center, Inc, 2019.
187. Luxton DD, June JD, Comtois KA. Can postdischarge follow-up contacts prevent suicide and suicidal behavior? *Crisis* 2013;34:32-41.
188. Brown GK, Green KL. A review of evidence-based follow-up care for suicide prevention: where do we go from here? *Am J Prev Med* 2014;47(Suppl. 2):S209-15.
189. World Health Organization. Telehealth. Geneva: World Health Organization, 2016.

190. Centers for Medicare & Medicaid Services. Telemedicine. [Medicaid.gov](https://www.medicare.gov).
191. Luxton DD, June JD, Kinn JT. Technology-based suicide prevention: current applications and future directions. *Telemed e-Health* 2011;17:50-4.
192. Barnett ML, Huskamp HA. Telemedicine for mental health in the United States: making progress, still a long way to go. *Psychiatr Serv* 2020;71:197-8.
193. Gilmore AK, Ward-Ciesielski EF. Perceived risks and use of psychotherapy via telemedicine for patients at risk for suicide. *J Telemed Telecare* 2019;25:59-63.
194. De Jaegere E, van Landschoot R, van Heeringen K et al. The online treatment of suicidal ideation: a randomised controlled trial of an unguided web-based intervention. *Behav Res Ther* 2019;119:103406.
195. Bruffaerts R, Demyttenaere K, Hwang I et al. Treatment of suicidal people around the world. *Br J Psychiatry* 2011;199:64-70.
196. Berman AL, Carter G. Technological advances and the future of suicide prevention: ethical, legal, and empirical challenges. *Suicide Life Threat Behav* 2020;50:643-51.
197. Ward-Ciesielski EF, Peros O, Conigliaro A et al. Perceived benefits of psychotherapy via telemedicine based on suicide risk severity. *Gen Hosp Psychiatry* 2018;55:100-1.
198. Wilcock AD, Rose S, Busch AB et al. Association between broadband Internet availability and telemedicine use. *JAMA Intern Med* 2019;179:1580-2.
199. Ben-Zeev D, Davis KE, Kaiser S et al. Mobile technologies among people with serious mental illness: opportunities for future services. *Adm Policy Ment Health* 2013;40:340-3.
200. Fairchild RM, Ferng-Kuo S-F, Rahmouni H et al. Telehealth increases access to care for children dealing with suicidality, depression, and anxiety in rural emergency departments. *Telemed e-Health* (in press).
201. Torous J, Andersson G, Bertagnoli A et al. Towards a consensus around standard for smartphone apps and digital mental health. *World Psychiatry* 2019;18:97-8.
202. Latifi R, Doarn CR. Perspective on COVID-19: finally, telemedicine at center stage. *Telemed e-Health* (in press).
203. Meyer B. Internet interventions for suicide prevention: current evidence and future directions. In: Wasserman D, Wasserman C (eds). *Oxford textbook of suicidology and suicide prevention: a global perspective*. Oxford: Oxford University Press (in press).
204. Franklin JC, Fox KR, Franklin CR et al. A brief mobile app reduces nonsuicidal and suicidal self-injury: evidence from three randomized controlled trials. *J Consult Clin Psychol* 2016;84:544-57.
205. Witt K, Spittal MJ, Carter G et al. Effectiveness of online and mobile telephone applications ('apps') for the self-management of suicidal ideation and self-harm: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2017;17:297.
206. Hetrick SE, Yuen HP, Bailey E et al. Internet-based cognitive behavioural therapy for young people with suicide-related behaviour (Reframe-IT): a randomised controlled trial. *Evid Based Ment Health* 2017;20:76-82.
207. Kreuze E, Jenkins C, Gregoski M et al. Technology-enhanced suicide prevention interventions: a systematic review. *J Telemed Telecare* 2016;23:605-17.
208. Franco-Martin MA, Munoz-Sanchez JL, Sainz-de-Abajo B et al. A systematic literature review of technologies for suicidal behavior prevention. *J Med Syst* 2018;42:71.
209. Berrouguet S, Larsen ME, Mesmeur C et al. Toward mhealth brief contact interventions in suicide prevention: case series from the Suicide Intervention Assisted by Messages (SIAM) randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth* 2018;6:e8.
210. Seidel RW, Kilgus MD. Agreement between telepsychiatry assessment and face-to-face assessment for emergency department psychiatry patients. *J Telemed Telecare* 2014;20:59-62.
211. Hubley S, Lynch SB, Schneck C et al. Review of key telepsychiatry outcomes. *World J Psychiatry* 2016;6:269-82.
212. Reinhardt I, Gouzoulis-Mayfrank E, Zielasek J. Use of telepsychiatry in emergency and crisis intervention: current evidence. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:63.
213. Bashshur R, Doarn CR, Frenk JM et al. Telemedicine and the COVID-19 pandemic, lessons for the future. *Telemed e-Health* 2020;26:571-3.
214. Giansanti D, Aprile I. Is the COVID-19 pandemic an opportunity to enlarge the telemedicine boundaries? *Telemed e-Health* (in press).
215. Scott BK, Miller GT, Fonda SJ et al. Advanced digital health technologies for COVID-19 and future emergencies. *Telemed e-Health* (in press).
216. Zarghami A, Farjam M, Fakhraei B et al. A report of the telepsychiatric evaluation of SARS-CoV-2 patients. *Telemed e-Health* (in press).
217. Barney A, Buckelew S, Meshierakova V et al. The COVID-19 pandemic and rapid implementation of adolescent and young adult telemedicine: challenges and opportunities for innovation. *J Adolesc Health* (in press).
218. Watson AR, Wah R, Thamman R. The value of remote monitoring for the COVID-19 pandemic. *Telemed e-Health* (in press).
219. McIntyre M, Robinson LR, Mayo A. Practical considerations for implementing virtual care in physical medicine and rehabilitation: for the pandemic and beyond. *Am J Phys Med Rehabil* 2020;99:464-7.
220. Triana AJ, Gusdorf RE, Shah KP et al. Technology literacy as a barrier to telehealth during COVID-19. *Telemed e-Health* (in press).
221. Pappot N, Taarnhøj GA, Pappot H. Telemedicine and e-health solutions for COVID-19: patients' perspective. *Telemed e-Health* 2020;26:847-9.
222. Andersson G, Titov N, Dear BF et al. Internet-delivered psychological treatments: from innovation to implementation. *World Psychiatry* 2019;18:20-8.
223. Kannampallil T, Ma J. Digital translucence: adapting telemedicine delivery post-COVID-19. *Telemed e-Health* (in press).
224. International Association for Suicide Prevention. Briefing statement: the coronavirus disease (COVID-19) outbreak. <https://www.iasp.info>.

DOI:10.1002/wps.20801

Ansiedad por la salud relacionada con el COVID-19

Se ha escrito mucho sobre las consecuencias de la pandemia de COVID-19 en la salud mental. La necesidad anticipada de desarrollar nuevos servicios para el trastorno por estrés postraumático, para la prevención del suicidio y para el duelo prolongado ha llenado muchos párrafos y espacio en los periódicos, y se han visto reforzados por importantes artículos de expertos de todas las disciplinas médicas^{P.ej., 1}. Pero hay algo que falta en estos relatos –la ansiedad por la salud– y esto no se puede ignorar.

Tal vez sea fácil explicar por qué. La ansiedad por la salud es un concepto relativamente nuevo. Deriva de una afección mucho más conocida llamada hipocondría. El motivo de que la ansiedad por la salud se haya identificado por separado es que se trata principalmente de un trastorno de ansiedad, mientras que la hipocondría abarca una gama mucho más amplia, que incluye depresión importante e incluso síntomas psicóticos como los delirios.

Las personas con ansiedad patológica por la salud tienen un miedo excesivo a contraer o padecer una enfermedad². Sin embargo, como todos sabemos en las profesiones sanitarias, la ansiedad en sí misma conduce a síntomas psicológicos y somáticos que, con demasiada frecuencia, se malinterpretan como evidencia de una enfermedad orgánica. Estos están presentes en una amplia de enfermedades y pueden simular trastornos de cualquier especialidad médica, y es por eso que en el pasado se incluyeron bajo el título genérico de “síntomas médicamente inexplicables”. Por consiguiente, en el caso de personas con ansiedad por la salud preocupadas por una enfermedad respiratoria, se presentan síntomas somáticos como tos, mareos, dificultad para respirar y necesidad de respirar con más rapidez. Pero, por supuesto, la mayoría de nosotros en las circunstancias actuales, al menos contemplaríamos la posibilidad de que, si tuviéramos estos, podrían ser síntomas incipientes del coronavirus.

Es aquí donde la ansiedad COVID difiere de la ansiedad ordinaria por la salud; en la actualidad probablemente está justificada por lo que no puede considerarse como patológica. Pero es solo cuestión de grado. En medio de la pandemia, es perfectamente razonable que las personas que experimenten estos síntomas los atribuyan a la infección por coronavirus. Pero, ¿qué ocurre después? El COVID-19 no va a desaparecer de repente. Habrá un largo periodo, posiblemente de varios años, en el cual todavía existirá peligro de infección, y es entonces cuando se producirá la ansiedad patológica por COVID.

A cada síntoma, por pequeño que sea, se le dará un significado siniestro. En la clásica ansiedad por la salud, quienes la padecen se convierten en sus propios monitores de salud, pero, como nunca están convencidos de que están haciendo su trabajo de forma correcta, también necesitan que sus familiares y amigos los tranquilicen y, a menudo, referirán sus síntomas al personal médico. Debido a que existen algunas dudas sobre la precisión de las pruebas, incluso un resultado negativo para COVID-19 no eliminará sus temores. Una vez establecida, la ansiedad por la salud da lugar a una vigilancia continua, a menudo asociada con el control del cuerpo, las peticiones repetidas de tranquilidad y la navegación en las redes sociales, seguida del círculo vicioso de aumento de la ansiedad, mayor sintomatología y más interpretaciones incorrectas.

Es difícil predecir lo que ocurrirá con la pandemia de COVID en el futuro, pero toda la evidencia apunta hacia un probable segundo brote durante este otoño. Si así ocurre, será un periodo pico para la ansiedad patológica por la salud. Ante la falta de vacuna, continuará

el temor a infectarse, incluso en aquellos que ya se hayan hecho la prueba, pues incluso los que dieron positivo en las pruebas no sabrán si todavía tienen inmunidad.

Las personas con ansiedad grave por la salud probablemente se volverán anormalmente evasivas, continuarán aislándose y practicando repetidamente el lavado de manos, controlando su temperatura corporal, la función respiratoria e incluso poniendo a prueba su capacidad para oler (ya que este es un síntoma reconocido de la infección) una y otra vez. Hay una considerable superposición entre la sintomatología obsesiva y la ansiedad por la salud³, y la preocupación incesante por conductas de búsqueda de seguridad puede llegar a dominar la vida de algunas personas.

¿Qué se puede hacer para prevenir o reducir el impacto de la ansiedad por la salud relacionada con el COVID? Todavía no lo sabemos, pero hay signos preocupantes que dificultan su prevención. Uno de los principales impulsores de la ansiedad por la salud es la cibercondría, la influencia maligna de internet y las redes sociales para promover los temores sobre la enfermedad. Esto puede estar detrás del aumento de la ansiedad patológica por la salud en los últimos años⁴. Dado que COVID-19 domina ahora todos los medios de comunicación, va ser imposible escapar a este refuerzo particular de la ansiedad por la salud.

Uno de los signos positivos es que ahora contamos con tratamientos psicológicos efectivos, después de considerar la hipocondría como intratable durante muchos años. Es improbable que la psicofarmacología ayude en este trastorno, a menos que la depresión se convierta en un síntoma marcado. Los tratamientos establecidos más efectivos son la terapia cognitivo-conductual adaptada al trastorno⁵ y la terapia de aceptación y compromiso⁶. Estas pueden implementarse en persona y a través de internet con gran éxito^{6,7}, y en la mayoría de los casos la respuesta es rápida y alentadora. También se ha demostrado que las enfermeras son muy eficaces en la administración de este tratamiento⁸, y es probable que muchos otros profesionales sanitarios puedan actuar como terapeutas para esta afección.

Lo que no está claro es cuánto tiempo persista probablemente la ansiedad por la salud relacionada con el COVID. Otras formas de ansiedad por la salud tienden a durar muchos años y muestran pocas fluctuaciones. Los síntomas a menudo se originan después de un evento desencadenante que amenaza la salud y, paradójicamente, la ansiedad por la salud relacionada con el COVID podría incluso ser más prominente en quienes ya han experimentado una infección o han resultado positivos en las pruebas. Los síntomas no tratados persisten y pueden dar lugar a un grado significativo de depresión⁹. En la actualidad, estamos llevando a cabo una intervención a distancia para la ansiedad por la salud relacionada con el COVID basada en la experiencia con la terapia cognitivo-conductual a corto plazo, que había demostrado ser previamente exitosa para la ansiedad por la salud (CBT-HA).

Gran parte dependerá de la llegada de una vacuna y de mayor evidencia sobre el grado y la duración de la inmunidad después de la recuperación de la infección. Una vez que se resuelva la incertidumbre actual, la situación será más clara y podremos entonces esperar que la prevalencia disminuya. Mientras tanto, podría darse el siguiente consejo a las personas con un grado anormal de ansiedad por la salud vinculada a COVID, y, de hecho, a todos aquellos que ya tienen ansiedad por la salud: limite el contacto innecesario

con profesionales de la salud de todo tipo, solo escuche las noticias durante un breve periodo de tiempo cada día, no se lave las manos repetidamente si no ha tenido contacto posible con otra persona, y manténgase tan ocupado como le sea posible.

Peter Tyrer

Division of Psychiatry, Imperial College, London, UK

1. Holmes EA, O'Connor RC, Perry VH et al. *Lancet Psychiatry* 2020;7:547-60.
2. Tyrer P. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20:49.

3. Stein DJ, Kogan CS, Atmaca M et al. *J Affect Disord* 2016;190:663-74.
4. Tyrer P, Cooper S, Tyrer H et al. *Int J Soc Psychiatry* 2019;65:566-9.
5. Tyrer P, Cooper S, Salkovskis P et al. *Lancet* 2014;383:219-25.
6. Hoffmann D, Rask CU, Hedman-Lagerlöf E et al. *JMIR Ment Health* 2018;5:e28.
7. Hedman E, Andersson E, Lindefors N et al. *Psychol Med* 2013;43:363-74.
8. Tyrer H, Tyrer P, Lisseman-Stones Y et al. *Int J Nurs Stud* 2015;52:686-94.
9. Tyrer P, Wang D, Crawford M et al. *Psychol Med* (in press).

DOI:10.1002/wps.20798

(Tyrer P. COVID-19 health anxiety. *World Psychiatry* 2020;19:307-308)

Predicción de recaídas de enfermedades mentales graves mediante el teléfono inteligente: un camino hacia la asistencia preventiva personalizada

Imagine una aplicación de teléfono inteligente que sepa cuándo un paciente está en riesgo de recaer en el consumo de alcohol en función de los datos de geolocalización que indican la cercanía a una licorería y sondeos en tiempo real que sugieren un deseo elevado. El teléfono inteligente detecta ese riesgo inminente, alerta a un profesional clínico y el paciente recibe una verificación personal en cuestión de minutos. Tal sistema no suena futurista en 2020, ni tampoco lo era hace una década, cuando se llevó a cabo el estudio *Alcohol - Comprehensive Health Enhancement Support System* (A-CHESS, Alcohol - Sistema de Apoyo Integral para Mejorar la Salud), descrito anteriormente¹. Diez años después, los sistemas de predicción de recaídas mediante los teléfonos inteligentes están catalizando un cambio de paradigma en la atención de la salud mental que actualmente se acelera aún más por la pandemia de COVID-19. A medida que estos enfoques continúan permitiendo el modelado dinámico y longitudinal del riesgo, la atención preventiva personalizada es posible.

La evidencia de la predicción de recaídas mediante teléfono inteligente en los principales trastornos mentales es impresionante. Hoy en día es posible construir proxies digitales dinámicos para síntomas, funcionamiento, cognición y fisiología, utilizando teléfonos inteligentes y dispositivos portátiles, a menudo referidos como fenotipado digital². Por ejemplo: datos pasivos del teléfono inteligente de sensores como el sistema de posicionamiento global (GPS) pueden informar sobre la ubicación; el acelerómetro sobre el sueño; los datos activos del seguimiento (a menudo denominados evaluación ecológica momentánea) pueden captar síntomas en tiempo real; los metadatos de interacciones telefónicas pueden caracterizar la cognición; y los datos de los dispositivos portables pueden informar sobre mediciones fisiológicas.

La captura de estos diversos flujos de datos es muy factible. Plataformas en abierto y gratuitas como mindLAMP han permitido a equipos de todo el mundo participar en este trabajo². Mediante el uso de diversas combinaciones de estos flujos de datos digitales, los estudios han demostrado una evaluación clínicamente procesable del riesgo de recaída en la esquizofrenia³, depresión⁴, trastorno bipolar⁵ y abuso de sustancias¹. Además, datos sobre el lenguaje hablado y escrito, así como el uso de redes sociales (a menudo a través de teléfonos inteligentes) también aumentan la predicción de recaídas. Desde al menos 2018, se ha realizado un esfuerzo para predecir los intentos de suicidio en EE UU a través del procesamiento del lenguaje natural en tiempo real⁶.

El éxito en la evaluación precisa del riesgo de recaída es alentador y destaca la necesidad de que el campo avance hacia estudios de validez predictiva y reproducibilidad. En el campo de la prevención

de suicidio, una revisión reciente destacó que incluso la buena precisión de la clasificación global de los modelos actuales de riesgo de suicidio aún arroja una validez predictiva de menos del 1%⁷. La validez predictiva de los modelos de recaída mediante teléfonos inteligentes sigue sin evaluarse, pero ya han surgido objetivos para garantizar la reproducibilidad, incluyendo la accesibilidad de datos, los estándares y los métodos.

La accesibilidad a los datos de teléfonos inteligentes cambia constantemente, ya que Apple y Google (que controlan más del 99% de los sistemas operativos de teléfonos inteligentes del mundo) cambian las fuentes de datos accesibles cada año en respuesta a consideraciones técnicas y de privacidad. Por ejemplo, en junio de 2020, tanto Apple como Google anunciaron que el acceso a datos de Bluetooth (que se puede utilizar para inferir el contexto social, un elemento clave en muchos modelos de recaídas) se volvería limitado debido a la creciente inquietud sobre la privacidad. El equilibrio entre los usos éticos de los datos y los riesgos del seguimiento de este trabajo requiere una atención renovada. Para los flujos de datos disponibles, las diferencias en sensores, modelos y marcas de teléfonos a menudo generan parámetros divergentes para los mismos comportamientos, lo generando la necesidad de controlar las características del dispositivo de una manera estandarizada.

Además, suponiendo un caso en el que todos los sensores de los teléfonos inteligentes estén muestreando a 10 Hz, teóricamente se pueden generar hasta 65 GB de datos para un paciente en un mes. El uso apropiado de los métodos estadísticos es fundamental, pues los hallazgos falsos deben considerarse la norma con esta enorme cantidad de datos digitales. Compartir datos –un desafío en este trabajo dada la naturaleza personal e identificable de los datos de fenotipado digital– será decisivo para el éxito, y son necesarios nuevos esfuerzos en el proyecto openfMRI (ver <https://openfMRI.org>). Asegurar que estos nuevos modelos dinámicos de recaída no estén sesgados, como se está realizando hoy para algunos algoritmos de tratamiento médico que hacen un mal uso de la raza⁸, requerirá una investigación diversa y representativa.

La evaluación cuidadosa de la validez prospectiva, la reproducibilidad y la aplicabilidad clínica de estos nuevos modelos de predicción de recaídas mediante teléfono inteligente es claramente el siguiente paso. Muchos modelos actuales no se utilizan en la asistencia rutinaria porque se basan en factores de riesgo estáticos (p. ej., edad y género) y explican un bajo porcentaje de varianza en las recaídas. Si bien existen algunos modelos sofisticados que tienen en cuenta factores que varían en el tiempo, a menudo asumen que los procesos de salud mental son ergódicos, es decir, que los datos a nivel de grupo son generalizables para un individuo⁹. En el pasado,

cuando la recolección de datos se limitaba a nivel individual, este supuesto era necesario, pero ahora se reconoce que es incorrecto⁹.

Con el nuevo acceso a cantidades de datos sin precedentes en intervalos que pueden variar hasta en años por persona, los métodos utilizados para analizar los datos deben evolucionar junto con la tecnología que ha permitido este nuevo recurso potencial de datos. El fenotipado digital crea el potencial para una nueva generación de modelos de predicción de recaídas que no sean víctimas de la falacia ergódica y que pueden hacer realidad la psiquiatría personal y más preventiva.

Esta realidad se aproxima con más rapidez ahora, a medida que la pandemia de COVID-19 ha acelerado el uso de la telesalud en el campo y la aceptación de datos de teléfonos inteligentes para complementar la asistencia. Puesto que los pacientes ya no pueden completar encuestas por escrito y facilitárselas a los profesionales clínicos, el uso de los resultados notificados por el paciente y capturados a través de ordenadores y teléfonos inteligentes se ha vuelto necesario para la atención cotidiana. A medida que siguen cayendo las barreras para el uso de datos de teléfonos inteligentes, y se expande la evidencia de los beneficios, la pregunta real no es cuándo, sino cómo se utilizarán los datos de predicción de recaídas.

Aunque es fácil imaginar aplicaciones ideales para la predicción de recaídas mediante teléfonos inteligentes, según se describió en el estudio A-CHESS, también deben tenerse en cuenta las realidades más generales. En el otoño de 2019, se planteó el concepto de utilizar el teléfono inteligente para predecir, no las recaídas, sino más bien la violencia en personas con enfermedades mentales graves. Esta idea fue recibida con preocupación sobre su ética, viabilidad y estigma, pero destaca la facilidad con la que una aparente oportunidad puede convertirse en una responsabilidad potencial.

Otro desafío apremiante es cómo los sistemas de salud pueden responder a los datos de predicción de recaídas mediante teléfonos inteligentes. Las recaídas pueden ocurrir a las 2 am de la mañana del domingo, y el equipo clínico puede ser alertado al mismo tiempo. La verdadera solución es diseñar nuevos servicios clínicos que puedan responder a los datos digitales. El diseño de estos nuevos servicios junto a las nuevas tecnologías de una manera inclusiva, colaborativa e iterativa en las diferentes disciplinas, dará lugar a soluciones que cerrarán la brecha entre la investigación y la práctica (o el código para la clínica) y ayudarán a prevenir las recaídas.

Es posible que la clínica digital del mañana no se parezca a la clínica tradicional de hoy. Nuestros equipos en Boston, Nueva York y Filadelfia están probando de manera experimental modelos de clínica digital en los que hemos aprendido de primera mano las recompensas y desafíos de este enfoque. En la predicción de

recaídas, la nueva tecnología puede ofrecer una primera línea de respuesta con intervenciones adaptativas oportunas en forma de atención escalonada, eliminando en algunos casos la necesidad de una respuesta personal inmediata del equipo clínico. Pero siempre permanece la necesidad de una conexión personal con cada paciente. Por ejemplo, un paciente parecía recientemente en riesgo de una recaída maníaca debido a los elevados niveles de actividad telefónica, pero cuando se estableció contacto con él, nos informó que había comenzado a dejar que su compañero de habitación usara su teléfono inteligente cuando trabajaba en el turno de noche. Esto explicó la falta de sueño y la mayor actividad captada por el teléfono inteligente, que se había malinterpretado como un riesgo elevado. Las intervenciones completamente automatizadas podrían ser problemáticas con respecto a los falsos positivos y, en cambio, deberían verse como complementarias a la atención personal humana.

El potencial de la asistencia mental preventiva personalizada está al alcance con la predicción de recaídas mediante teléfonos inteligentes. A medida que la siguiente generación de estudios explore la validez prospectiva, la necesidad clínica de estos modelos impulsará una mayor innovación. La convergencia de estos enfoques no tardará una década, pero probablemente será un cambio tan rápido como transformador.

John Torous¹, Tanzeem Choudhury², Ian Barnett³, Matcheri Keshavan¹, John Kane⁴

¹Department of Psychiatry, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ²Information Science, Cornell Tech, New York, NY, USA; ³Division of Biostatistics, Department of Biostatistics, Epidemiology, and Informatics, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA, USA; ⁴Departments of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Zucker Hillside Hospital, New York, NY, USA

1. Gustafson DH, McTavish FM, Chih MY et al. JAMA Psychiatry 2014;71:566-72.
2. Torous J, Wisniewski H, Bird B et al. J Technol Behav Sci 2019;4:73-85.
3. Barnett I, Torous J, Staples P et al. Neuropsychopharmacology 2018;43:1660-6.
4. Kleiman EM, Turner BJ, Fedor S et al. Depress Anxiety 2018;35:601-8.
5. Faurholt-Jepsen M, Bauer M, Kessing LV. Int J Bipol Disord 2018;6:1-7.
6. Barnett I, Torous J. Ann Intern Med 2019;170:565-6.
7. Belsher BE, Smolenski DJ, Pruitt LD et al. JAMA Psychiatry 2019;76:642-51.
8. Vyas DA, Eisenstein LG, Jones DS. N Engl J Med (in press).
9. Fisher AJ, Medaglia JD, Jeronimus BF. Proc Natl Acad Sci USA 2018; 115: E6106-15.

DOI:10.1002/wps.20805

(Torous J, Choudhury T, Barnett I, Keshavan M, Kane J. Smartphone relapse prediction in serious mental illness: a pathway towards personalized preventive care. World Psychiatry 2020;19:308-309)

Redes cerebrales y deterioro cognitivo en los trastornos psiquiátricos

Las alteraciones cognitivas son una característica destacada de todos los trastornos psiquiátricos. El objetivo de mapear cada trastorno en áreas cerebrales individuales en gran parte ha sido abandonado, y reemplazado por enfoques de neurociencia de sistemas que se enfocan en circuitos distribuidos y organización cerebral a gran escala¹.

Aunque la naturaleza de las alteraciones cognitivas varía según los trastornos, una característica subyacente común es la incapacidad para regular o controlar la conducta de manera adaptativa en relación con los objetivos cambiantes y la relevancia de los estímulos externos y eventos mentales internos. La desregulación de los sistemas de control cognitivo del cerebro se encuentra, por tanto,

en la encrucijada de la mayoría de las alteraciones del comportamiento. El control cognitivo es un proceso dinámico, que se basa en la modulación flexible de las redes cerebrales, relevante para el objetivo, y las investigaciones sobre las interacciones dinámicas de la red están avanzando en el conocimiento fundamental de la base neurobiológica de los trastornos psiquiátricos².

El cerebro humano está intrínsecamente organizado en redes, cada una de las cuales consta de un conjunto distinto de áreas corticales y subcorticales vinculadas por una actividad neuronal temporalmente sincrónica¹. La conectividad intrínseca de las redes cerebrales muestra una estrecha correspondencia con la co-activación relacionada con la tarea de las regiones cerebrales, y esta

correspondencia ha permitido que la conectividad intrínseca y relacionada con la tarea se delimite y estudie bajo un modelo de neurociencia de sistemas comunes³.

Las redes cerebrales, no solo proporcionan un marco unificador para caracterizar la organización funcional del cerebro neurotípico, sino también para sondear las bases neurobiológicas de los trastornos psiquiátricos. En particular, ahora se ha demostrado que las aberraciones en las redes cerebrales a gran escala que implementan el control cognitivo, sustentan de forma transdiagnóstica prácticamente todos los trastornos psiquiátricos.

Los procesos de control cognitivo son implementados por distintas redes cerebrales a gran escala, cada una con propiedades espaciales y temporales únicas. Tres redes cerebrales han recibido una atención considerable en el contexto de las deficiencias del control cognitivo en los trastornos psiquiátricos: la red de prominencia (SN), anclada en la ínsula anterior y la corteza cingulada anterior dorsal, con nodos subcorticales prominentes en las regiones de procesamiento del afecto y la recompensa; la red “central-ejecutiva” fronto-parietal (FPN), anclada en la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza parietal posterior; y la red de modo predeterminado (DMN), anclada en la corteza cingulada posterior medial, la corteza prefrontal ventromedial, el lóbulo temporal medial y la circunvolución angular^{4,5}.

La red SN es crucial para el “mapeo de prominencia”, es decir, detectar estímulos externos sobresalientes y eventos mentales internos, y facilitar la participación o desconexión de los sistemas cerebrales relevantes para las conductas relevantes para el objetivo. La FPN interviene en el mantenimiento activo y la manipulación de información en la memoria de trabajo. La DMN generalmente se suprime durante la atención enfocada a estímulos externos y está involucrada en procesos auto-referenciales y autobiográficos. Estas redes son fundamentales para la cognición humana y son decisivas para regular los comportamientos adaptativos dirigidos a objetivos^{6,7}.

Una síntesis de los hallazgos de la última década nos ha llevado a proponer un modelo de psicopatología de triple red, que postula que la organización funcional aberrante de SN, FPN y DMN, y sus interacciones dinámicas, subyacen en una amplia gama de trastornos psiquiátricos². Se ha informado de la disfunción en una o más de estas redes en muchos trastornos psiquiátricos, incluidos el autismo, los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo, la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el abuso de sustancias.

El modelo específicamente postula un papel central de SN en la asignación aberrante de la prominencia y el mapeo de eventos externos e internos, lo que lleva a alteración de las interacciones temporales dinámicas con FPN y DMN. Por lo tanto, se predice que la atribución incorrecta de la prominencia y la desregulación resultante en la participación de las redes cerebrales apropiadas para la tarea serán un factor proximal subyacente a los deterioros cognitivos, y la evidencia en apoyo de este modelo se ha ido acumulando durante la última década en múltiples trastornos psiquiátricos.

Críticamente, es crucial la comunicación integradora entre las redes para un control cognitivo eficiente y de las conductas de adaptación⁶⁻⁸. Los modelos que incorporan dinámicas entre redes han identificado características neurobiológicas sólidas que capturan características fenotípicas cognitivas en los trastornos psiquiátricos. Estos modelos reflejan mejor las aberraciones en el aumento y disminución de los patrones de co-activación en toda la red que surgen de eventos mentales impulsados externamente e internamente. La evolución temporal de los estados dinámicos resultantes captura la sintomatología clínica y los deterioros cognitivos mejor que las características de la red estática.

En un estudio reciente, analizamos si la organización funcional aberrante de SN, FPN y DMN contribuye a la psicosis en la esqui-

zofrenia⁹. Encontramos que las interacciones dinámicas de redes cruzadas centradas en SN se redujeron significativamente, fueron menos persistentes y más variables en pacientes con esquizofrenia en comparación con los controles neurotípicos. Además, las medidas dinámicas variables en el tiempo de las interacciones entre redes se correlacionaron con la disfunción cognitiva y los síntomas positivos, pero no los negativos. Por lo tanto, las aberraciones en el compromiso variable en el tiempo de SN con FPN y DMN son una firma neurobiológica clínicamente relevante de la psicosis en la esquizofrenia. El descubrimiento de la dinámica cerebral desregulada en el modelo de prominencia de triple red resalta aún más el valor de los enfoques neurocientíficos de los sistemas impulsados por la teoría para caracterizar los deterioros cognitivos centrales y los síntomas clínicos asociados con la esquizofrenia.

La delimitación de la base de la red cerebral de las deficiencias del control cognitivo en el cerebro en desarrollo es particularmente prometedora para la intervención temprana. Las manifestaciones más tempranas de los principales trastornos psiquiátricos ocurren típicamente en la infancia y adolescencia, y las desviaciones cognitivas, afectivas y conductuales a menudo se observan años antes del inicio de la enfermedad y del diagnóstico clínico. Las firmas neuronales de estas desviaciones se han comunicado en múltiples redes cerebrales, y la evidencia de que las aberraciones en las interacciones dinámicas de las redes de control cognitivo contribuyen tanto a los deterioros cognitivos generales como a las características fenotípicas específicas, se está acumulando en estudios sobre autismo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y muchos otros trastornos del neurodesarrollo. La caracterización de las trayectorias de desarrollo de las redes de control cognitivo y, en particular, la identificación temprana de la disfunción de la red, tiene el potencial de mejorar el diagnóstico, tratamiento y resultados tempranos.

Un objetivo principal de la psiquiatría es identificar los factores psicológicos y biológicos subyacentes al deterioro cognitivo que trascienden los diagnósticos y explican aspectos fundamentales de la enfermedad mental. Las deficiencias en los sistemas de control cognitivo que regulan la capacidad de interactuar de forma adaptativa y responder a objetivos y contextos cambiantes han surgido como un sello distintivo de la psicopatología. Una convergencia de hallazgos empíricos y modelos teóricos para analizar las aberraciones en las redes cerebrales que subyacen a los deterioros cognitivos ha proporcionado información fundamental sobre los circuitos transdiagnósticos y objetivos prometedores para la intervención. Los modelos de redes cerebrales también proporcionan información crítica sobre las fuentes de variabilidad en la expresión de síntomas clínicos, fenotipos conductuales y sus bases en el neurodesarrollo.

Vinod Menon

Departments of Psychiatry and Behavioral Sciences, and of Neurology and Neurological Sciences, Stanford Neuroscience Institute, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

1. Bressler SL, Menon V. Trends Cogn Sci 2010;14:277-90.
2. Menon V. Trends Cogn Sci 2011;15:483-506.
3. Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:12569-74.
4. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL et al. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:253-8.
5. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF et al. J Neurosci 2007;27:2349-56.
6. Menon V, Uddin LQ. Brain Struct Funct 2010;214:655-67.
7. Cai W, Chen T, Ryali S et al. Cereb Cortex 2016;26:2140-53.
8. Cohen JR, D'Esposito M. J Neurosci 2016;36:12083-94.
9. Supekar K, Cai W, Krishnadas R et al. Biol Psychiatry 2019;85:60-9.

DOI:10.1002/wps.20799

(Menon V. Brain networks and cognitive impairment in psychiatric disorders. World Psychiatry 2020;19:309–310)

RDoC a las 10: cambiando el discurso de la psicopatología

De 1990 a 2010, los investigadores se lamentaban de los problemas de los trastornos comórbidos y los síndromes heterogéneos en los diagnósticos psiquiátricos. Un volumen de la *American Psychiatric Association* que detallaba un programa de investigación para el DSM-5 capturó estos puntos de vista en conjunto, así como la falta consiguiente de avance para conectar la neurociencia integradora con los diagnósticos psiquiátricos¹.

Entre las preocupaciones crecientes, el proyecto Criterios de Dominios de Investigación (RDoC, *Research Domain Criteria*) fue propuesto por el Instituto Nacional de Salud Mental de EE UU (NIMH) para ofrecer una estrategia alternativa². El NIMH convocó a investigadores y partes interesadas para identificar conceptos relevantes para la psicopatología a partir de la literatura experimental. Se establecieron las condiciones para el apoyo empírico, incluyendo circuitos neuronales bien determinados y validez demostrada para el comportamiento funcional. La relevancia para el sufrimiento humano también era un requisito.

Desde su introducción, los RDoC facilitaron un nuevo discurso científico sobre la medicina de precisión en psiquiatría, según se puso de manifiesto por los miles de citas en estudios o comentarios, y como palabra clave en más de 400 becas financiadas por los Institutos Nacionales de Salud (NIH). Abrieron un camino a diseños alternativos para la investigación traslacional, ofrecieron nuevos enfoques tácticos para explicar las alteraciones en los mecanismos psicopatológicos e invitaron a un diálogo internacional sólido³.

Actualmente, una unidad de RDoC en los NIMH ayuda a avanzar en los objetivos del proyecto de muchas maneras. Por ejemplo, patrocinando reuniones para actualizar dominios y constructos originales, evaluar tareas relevantes para la investigación de RDoC, y fortalecer la integración de procesos de desarrollo y eventos del entorno. Un grupo de trabajo interno se suma al discurso, y los subcomités del Consejo Nacional Asesor de Salud Mental proporcionan supervisión.

Antes del modelo RDoC, los diagnósticos elaborados a partir de los síntomas observados clínicamente (DSM/CIE) eran la forma sistemática de definir los grupos de pacientes estudiados en la investigación traslacional. Ahora, se acepta como insostenible la suposición de que los síndromes clínicos serán validados por los correspondientes mecanismos internos de manera individual. RDoC ofrece nuevas orientaciones para entender la psicopatología como desviaciones dimensionales del desempeño normal (sistemas neuronales y comportamientos). Capta los mecanismos inherentes al funcionamiento de rango normal y luego determina cómo las alteraciones se corresponden con la psicopatología. Amplía la consideración de lo que constituye una variable (resultado) independiente o dependiente.

La investigación conforme al RDoC requiere muestras de pacientes que en general manifiesten una variedad de patrones de síntomas relacionados, centrándose principalmente en conectar un mecanismo neuronal con el comportamiento, mientras se rastrea las variaciones en los diagnósticos concurrentes, los grados de deterioro funcional y los niveles de malestar subjetivo. La investigación de RDoC no requiere diagnósticos de DSM/CIE para seleccionar grupos de pacientes, y permite enfocar un estudio en uno o más de estos síndromes clínicos.

Una estrategia de RDoC que está atrayendo considerable interés consiste en combinar un grupo más amplio de participantes con una gama de síndromes potencialmente relacionados, y luego

estudiar las dimensiones de biomecanismos fiables como variables independientes (o predictoras) en relación con el resultado. Por ejemplo, los investigadores han redistribuido a pacientes con diversos diagnósticos relacionados con la ansiedad y el estado de ánimo en quintiles basándose en la respuesta psicofisiológica provocada por el sobresalto, y el reagrupamiento predijo una serie de índices psicopatológicos, incluyendo informes sobre el malestar y la gravedad transdiagnóstica⁴. Se graduó la amplitud P3: menor entre los que informaron mayor malestar y demostraron más trastornos comórbidos, y mayor para quienes notificaron menos malestar y patrones de síntomas más circunscritos, con los participantes control ubicados en el quintil central, lo que sugiere relevancia clínica para las respuestas de miedo que se desvían en cualquiera dirección⁴.

Otro estudio demostró que este patrón inverso se mantenía cuando se dividía a los participantes en quintiles según la respuesta de la amígdala haciendo una tarea diferente, comparando imágenes emocionales y neutras durante la resonancia magnética funcional⁵. Los participantes con el menor diferencial (emocionales menos neutras) autonotificaron puntuaciones de riesgo de trauma más altas, mientras que aquellos con las diferencias más grandes informaron puntuaciones de trauma más bajas y, de nuevo, los controles quedaron ubicados en el quintil de en medio.

El hecho de que los circuitos del miedo ocupen un lugar más prominente en estos estudios para los trastornos más circunscritos (menos gravedad transdiagnóstica y antecedentes de trauma menos complejos, respectivamente) es clínicamente relevante, sugiriendo cuándo las terapias de exposición serían más eficaces. En contraste, aquellos con una gama de síntomas más amplia (más comorbilidad, trauma más complejo) pueden tener alteraciones más elaboradas entre los mecanismos internos. Esto se suma a nuestra comprensión de los resultados más desfavorables y las mayores tasas de abandono para el tratamiento de exposición en personas con trastorno por estrés postraumático como consecuencia de trauma múltiple.

RDoC también ha ayudado a modificar la forma en que se llevan a cabo los estudios clínicos, incluidos los de aprobación regulatoria. Los organismos reguladores, en un tiempo vinculados a los trastornos del DSM como estándar para el resultado, ahora permiten indicaciones dirigidas a constructos transdiagnósticos como anhedonia, funciones cognitivas y conductas suicidas⁶. Por ejemplo, se han investigado los patrones de actividad en el cuerpo estriado ventral, implicados en la anticipación de recompensa, como medida principal de resultado en el desarrollo de agentes terapéuticos para la anhedonia en un grupo mixto de pacientes con trastornos depresivos y de ansiedad⁷. Otros investigadores informaron activaciones de mayor extensión en las regiones de control cognitivo, específicamente la actividad de la corteza parietal bilateral en la ansiedad pediátrica, y ahora están investigando estas dimensiones cerebro-comportamiento para predecir los resultados de la terapia cognitivo-conductual⁸.

El RDoC introdujo estructura al agrupar constructos dentro de dominios superordinales (filas) y sugiriendo unidades de análisis que van desde la neurociencia hasta el comportamiento (columnas). Las construcciones y elementos de la matriz se ofrecieron como ejemplos, con expectativas de cambio con la acumulación de nuevos hallazgos. Sin embargo, el formato fue susceptible a la interpretación de que el modelo de trabajo incorporaba un objetivo para seleccionar un conjunto fijo de constructos que limitaban la investigación. Hemos aclarado previamente que RDoC puede servir

en cambio como una red nomológica para organizar teóricamente datos de psicopatología³. Los avances en neurociencia computacional ofrecen formas dinámicas de modelar los mecanismos hipotéticos del comportamiento cerebral. Estos modelos podrían utilizar RDoC como una matriz para ampliar los enfoques basados en datos a fin de identificar nuevos fenotipos clínicos.

Los modelos de fallo podrían detallar las implicaciones de las alteraciones en uno o más mecanismos internos⁹. Pudiera ser que un fallo en cualquiera de dos mecanismos distintos conduzca a una presentación clínica similar, o que un pronóstico clínico desfavorable requiera múltiples fallos. Otra posibilidad es que un mecanismo pueda fallar (p. ej., las vías glutamatérgicas en la amígdala asociadas con la adquisición del miedo), pero la manifestación clínica de ese fallo podría ser protegida mediante mecanismos compensatorios (p. ej., circuitos de la corteza prefrontal ventromedial asociados con la extinción del miedo).

Las dimensiones prototípicas de RDoC ofrecen una plataforma para una primera generación de modelos matemáticos para integrar datos que describan las relaciones de los circuitos neuronales y el comportamiento. Estos desarrollos pueden promover múltiples aspectos de las necesidades de diagnóstico de precisión. Los paradigmas experimentales desarrollados con modelos computacionales están mostrando su potencial para definir aspectos específicos de la conducta, y relacionar estos diversos aspectos con su implementación, coordinados por circuitos cerebrales cada vez mejor especificados¹⁰. Este desarrollo capitaliza el principio RDoC para explicar las relaciones entre unidades de análisis con el fin de aclarar los constructos psicofisiológicos y las relaciones críticas entre los sistemas de respuesta interrelacionados. Este desarrollo aprovecha el principio RDoC para explicar las relaciones entre unidades de análisis con el fin de aclarar los constructos psicofisiológicos y las relaciones críticas entre los sistemas de respuesta interrelacionados.

Durante los primeros diez años, RDoC proporcionó una estructura para desvincular a los investigadores de las categorías diagnósticas para las solicitudes de financiación y la aprobación de tratamientos con el fin de abrir nuevas vías de descubrimiento. En el futuro, RDoC puede proporcionar formas de aprovechar el desarrollo de modelos computacionales de sistemas psicopatológicos que integren mecanismos neuronales y psicológicos con procesos del desarrollo e influencias del entorno.

Charles A. Sanislow

Department of Psychology, Program in Neuroscience & Behaviour, Wesleyan University, Middletown, CT, USA

El autor es miembro del NIMH RDoC Internal Workgroup. Las opiniones expresadas en este artículo son del autor y no necesariamente del NIMH, NIH o del Gobierno de los Estados Unidos. El autor está muy agradecido a B.N. Cuthbert por sus profundas conversaciones, así como por sus pensamientos sobre este manuscrito.

1. Kupfer DJ, First MB, Regier DA (eds). A research agenda for DSM-V. Washington: American Psychiatric Association, 2002.
2. Insel TR, Cuthbert B, Garvey M et al. *Am J Psychiatry* 2010;167:748-51.
3. Sanislow CA. *World Psychiatry* 2016;15:222-3.
4. Lang PJ, Herring DR, Duncan C et al. *Biol Psychiatry* 2018;3:626-34.
5. Sambuco N, Bradley M, Herring D et al. *Psychophysiology* 2020;57:e13349.
6. Sanislow CA, Ferrante M, Pacheco J et al. *Neuron* 2019;101:779-82.
7. Krystal AD, Pizzagalli DA, Smoski M et al. *Nat Med* 2020;26:760-8.
8. Premo JE, Liu Y, Bilek EL et al. *J Psychiatry Brain Sci* 2020;5.
9. Redish AD, Gordon JA. In: Redish AD, Gordon JA (eds). *Computational psychiatry: new perspectives on mental illness*. Cambridge: MIT Press, 2006:15-29.
10. Patzelt EH, Hartley CA, Gershman SJ. *Personal Neurosci* 2018;1:e18.

DOI:10.1002/wps.20800

(Sanislow CA. *RDoC at 10: changing the discourse for psychopathology*. *World Psychiatry* 2020;19:311-312)

Salud mental perinatal: una revisión de los avances y desafíos

Louise M. Howard, Hind Khalifeh

Section of Women's Mental Health, Health Service and Population Research Department, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK

La salud mental perinatal se ha convertido en un foco importante de interés en los últimos años, con inversiones en nuevos servicios especializados de salud mental en algunos países de altos ingresos, y en unidades psiquiátricas para madres y lactantes hospitalizados en diversos entornos. En este artículo resumimos y analizamos críticamente la epidemiología y el impacto de los trastornos mentales perinatales, incluida la evidencia emergente de un aumento de su prevalencia en mujeres jóvenes embarazadas. Los trastornos mentales perinatales se encuentran entre las morbilidades más comunes del embarazo y contribuyen de manera importante a la mortalidad materna, así como a los resultados adversos en el recién nacido, lactante y niño. Luego revisamos la base de evidencia actual sobre las intervenciones, incluidas las de nivel individual y de salud pública, así como los modelos asistenciales. Los ensayos controlados aleatorizados proporcionan evidencia sobre la efectividad de las intervenciones psicológicas y psicosociales a nivel individual, aunque aún no está claro qué mujeres con trastornos mentales perinatales también necesitan apoyo adicional para la crianza. La base de evidencia sobre el uso de psicotrópicos en el embarazo es casi exclusivamente observacional. Hay escasa investigación sobre la gama completa de trastornos mentales perinatales, sobre cómo mejorar el acceso al tratamiento para las mujeres con dificultades psicosociales, y sobre la eficacia de los diferentes modelos asistenciales. Concluimos con la investigación y las implicaciones clínicas que, como argumentamos, destacan la necesidad de ampliar los servicios psiquiátricos genéricos para incluir la atención previa a la concepción y una mayor inversión en intervenciones de salud pública, además de los servicios de salud mental perinatal, potencialmente para mujeres y hombres, con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad materna e infantil.

Palabras clave: Embarazo, puerperio, trastornos mentales perinatales, mortalidad materna, suicidio, resultados en el niño, intervenciones psicológicas, antepresivos, intervenciones preconcepción, intervenciones de salud pública, prestación de servicios.

(Howard LM, Khalifeh H. Perinatal mental health: a review of progress and challenges. *World Psychiatry* 2020;19:313–327)

Los trastornos mentales perinatales han sido foco de interés durante siglos, pero hasta tiempos recientes este interés se había centrado principalmente en la psicosis y la depresión posparto, con relativamente escasa financiación para la investigación de tratamientos a nivel individual, así como para la inversión en servicios especializados e intervenciones de salud pública. Sin embargo, esto está cambiando.

En enero de 2016, el Primer Ministro del Reino Unido anunció una inversión estratégica de >£290 millones en nuevos servicios especializados de salud mental perinatal (servicios para mujeres con trastornos mentales durante el embarazo y en el primer año posparto)¹. Desde entonces, se han prometido fondos adicionales, con el objetivo de garantizar que las mujeres en todas partes del Reino Unido tengan acceso a servicios comunitarios especializados y a unidades psiquiátricas para madres y lactantes hospitalizados, y ampliar la prestación de servicios hasta dos años después del parto. El objetivo es proporcionar una atención acorde con la Guía de Salud Mental Prenatal y Posnatal elaboradas por el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE, National Institute for Health and Care Excellence)² a todas las mujeres que lo necesiten. En otros países, también se han realizado inversiones en servicios especializados de salud mental perinatal ambulatoria y/o comunitaria y/o en unidades materno-infantiles^{3,4}.

Los trastornos mentales perinatales son frecuentes -de hecho, la complicación más común de la maternidad- y están asociados con una considerable morbilidad y mortalidad materna y fetal/infantil⁵⁻⁷. Además, existe una enorme carga de costos, particularmente para la atención médica y social, estimada en el Reino Unido en £75.728 y £34.840 por mujer a lo largo de su vida para la depresión perinatal y la ansiedad, respectivamente, con un costo agregado para el país de £6.600 millones. Alrededor del 75% de esta carga económica está relacionada con la morbilidad infantil posterior⁸.

Aunque estas estimaciones están inevitablemente sujetas a varios supuestos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha destacado la necesidad urgente de “servicios de asistencia social y de salud mental basados en la evidencia, rentables y orientados a los derechos humanos en entornos comunitarios para la identificación y el tratamiento tempranos de los trastornos mentales maternos”⁹.

Las clasificaciones actuales de los trastornos mentales perinatales son confusas, lo que refleja en parte el debate sobre si estos trastornos son únicos en lo que respecta a sus causas y psicopatología, o los mismos que los trastornos mentales en otros momentos de la vida de una mujer. La evidencia reciente sugiere que, incluso en constructos de diagnóstico individuales como la depresión posparto, existen dife-

rentes fenotipos, que potencialmente necesitan diferentes intervenciones y servicios¹⁰.

En este artículo, resumimos y analizamos con espíritu crítico la epidemiología de los trastornos mentales en relación con el parto y su impacto en el feto/lactante/niño, y luego nos enfocamos en la base de evidencia para las intervenciones durante el embarazo y el puerperio, así como en el periodo preconcepcional, a nivel individual y comunitario. También revisamos la base de evidencia en los modelos asistenciales y comentamos las implicaciones para la investigación.

En particular, exploramos si, en vista de la base de evidencia actual, cabe esperar que la inversión en servicios marque una diferencia significativa y duradera para las mujeres y sus familias, cómo se podría optimizar la prestación de servicios y cuáles pueden ser las implicaciones para los servicios psiquiátricos generales y la investigación.

PREVALENCIA DE TRASTORNOS MENTALES EN EL PERIODO PERINATAL

El periodo posnatal inicial tiene alto riesgo de episodios nuevos y recurrentes, en particular de enfermedades mentales graves^{5,11-13}, con alrededor de una a dos mujeres por cada 1.000 que necesitan ingreso hospitalario en los primeros meses después del parto⁵.

Un estudio fundamental de Kendell et al¹² (reproducido por varios grupos) mostró que las mujeres tenían alrededor de 22 veces más probabilidades de tener un ingreso psiquiátrico en el mes posterior al nacimiento que en el periodo pregestacional. Este aumento del riesgo de ingreso posnatal se encontró entre mujeres con y sin enfermedades psiquiátricas previas, pero más en mujeres con un trastorno del estado de ánimo grave preexistente¹¹. Una revisión sistemática de 37 estudios (que incluyó 5.700 partos en 4.023 mujeres) reveló que un 20% de las mujeres con trastorno bipolar preexistente presenta una enfermedad mental posnatal grave (es decir, psicosis, manía y/u hospitalización)¹⁴.

En el caso de trastornos mentales menos graves (predominantemente depresión leve a moderada y trastornos de ansiedad), está menos clara la evidencia de la activación posparto^{6,11}. Algunos estudios han revelado una mayor tasa de trastornos que requieren contacto ambulatorio y/o tratamiento psicotropo en el periodo posnatal, en particular para la depresión y el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)^{15,16}. Esto puede reflejar una infradetección y/o un infratratamiento de estos trastornos durante el embarazo, ya que los estudios revelan que los síntomas de depresión y ansiedad posparto a menudo comienzan durante o previamente al embarazo^{17,18}, pero las mujeres tienen menos probabilidades de recibir tratamiento durante el embarazo que en el periodo posnatal¹¹. No obstante, se ha estimado que, por cada mujer que requiere ingreso psiquiátrico después del parto, 2,5 necesitan tratamiento ambulatorio y 12 reciben tratamiento farmacológico en atención primaria¹¹. Por lo tanto, “los trastornos mentales comunes” (es decir, depresión y ansiedad) representan un componente significativo de la necesidad de tratamiento en el periodo posnatal.

Una revisión sistemática de 58 estudios (N=37.294 mujeres previamente sanas) informó de una incidencia estimada de depresión posparto del 12% (IC 95%: 4-20) y una prevalencia del 17% (IC 95%: 15-20)¹⁹. En general, la prevalencia es más elevada en países con bajos y medianos ingresos (LMIC) que en países con altos ingresos (HIC)²⁰.

Revisiones sistemáticas recientes informan de una prevalencia de 15-20% para los trastornos de ansiedad prenatales y de 10% para los posnatales^{21,22}, con tasas más altas en LMIC versus HIC. Los síntomas de ansiedad autonotificados son muy comunes y aumentan a lo largo de los trimestres del

embarazo (con una prevalencia media de 25% en el tercer trimestre)²¹.

Los trastornos de la conducta alimentaria perinatales son relativamente infrecuentes, pero hay antecedentes de trastorno de la conducta alimentaria en hasta un 15% de las mujeres embarazadas, que por lo tanto pueden necesitar apoyo para tratar los síntomas reemergentes precipitados por el embarazo o el posparto²³.

La evidencia no es consistente sobre la tasa de recaídas de depresión y trastorno bipolar previos durante el embarazo. Alrededor de 10-20% de las mujeres embarazadas con depresión previa parecen experimentar una recaída depresiva, pero con un amplio intervalo de estimaciones (desde <5% hasta 75%)^{24,25}. En el caso del trastorno bipolar, una revisión sistemática de 14 estudios principalmente pequeños (que incluyeron un total de 2.345 mujeres, pero con solo dos estudios con un tamaño de muestra >100) sugiere que alrededor de una de cada cinco mujeres presenta una recaída durante el embarazo²⁴, con un posible predominio de episodios depresivos y mixtos (en contraste con prominentes episodios maníacos en el periodo posnatal)^{5,24,25}. Sin embargo, un estudio reciente sobre historias clínicas electrónicas informó de una tasa de recaída del 10%²⁶, posiblemente reflejando diferentes poblaciones.

Hay alguna evidencia indirecta de que la prevalencia de enfermedades mentales perinatales ha aumentado en los últimos años. Un estudio en que se utilizaron datos de atención primaria del Reino Unido comunicó que la proporción de niños expuestos a enfermedad mental materna aumentó de 22,5% (IC 95%: 21,9-22,4) entre 2005 y 2007 a 25,1% (IC 95%: 24,8-25,5) entre 2015 y 2017²⁷.

Esto podría deberse a un aumento de la asistencia de atención primaria (por la mayor concienciación de los problemas de salud mental) y/o a un aumento de la detección, y/o a diferentes poblaciones. Sin embargo, es probable que refleje, al menos en parte, un aumento real, pues en encuestas de población se han observado hallazgos similares de incremento de los trastornos mentales comunes en mujeres jóvenes²⁸. Además, en una cohorte de embarazos multigeneracionales²⁹ se comunicó que la depresión durante el embarazo fue en promedio un 51% más común en madres jóvenes de la generación reciente que entre la generación de sus madres 25 años antes. También informamos recientemente de una prevalencia estimada en la población de trastornos mentales comunes del 45,1% (IC

95%: 23,5-68,7) en mujeres embarazadas menores de 25 años, en comparación con un 15,5% (IC 95%: 12,0-19,8) en mujeres de 25 años o más (cociente de probabilidades ajustado: 5,8; IC 95%: 1,8-18,6)³⁰.

Obviamente, las mujeres embarazadas jóvenes ahora viven en circunstancias diferentes a las de sus madres: algunas han señalado el ritmo rápido de la vida moderna, cambios en la tecnología (incluido el uso de redes sociales que puede amplificar las experiencias de abuso y acoso a través del “sexting”), el aislamiento y la inseguridad del empleo como factores potenciales que contribuyen a ello²⁹.

El alcohol es un teratógeno importante y una revisión sistemática reciente de alta calidad estimó que, a nivel mundial, alrededor de una de cada diez mujeres consumen alcohol durante el embarazo, y una de cada 67 tiene un hijo con síndrome de alcoholismo fetal³¹. En Reino Unido, Investigaciones Confidenciales sobre Muertes Maternas³² (*Confidential Enquiries into Maternal Deaths*) resaltó recientemente la creciente prevalencia del abuso de sustancias en mujeres que morían en el periodo perinatal y la deficiente asistencia maternal y psiquiátrica que a menudo recibían.

El enfoque histórico en la salud mental perinatal materna refleja diversos factores epidemiológicos, científicos, relacionados con la asistencia y sociológicos. Recientemente, la salud mental de los padres ha sido objeto acertadamente de mayor atención, y se cuenta con evidencia epidemiológica que sugiere una necesidad de tratamiento no cubierta para la depresión y la ansiedad paternas^{33,34}. También está aumentando la evidencia sobre los efectos adversos de las enfermedades mentales paternas no tratadas sobre la salud mental de las madres³⁵, y su asociación con resultados emocionales y conductuales adversos en el niño^{36,37}, y el maltrato infantil³⁸, particularmente cuando los hijos están expuestos a una combinación de enfermedad mental de los padres, abuso de sustancias por los padres y conflicto entre los padres^{7,36}.

ASOCIACIÓN ENTRE TRASTORNOS MENTALES PERINATALES Y MORBILIDAD Y MORTALIDAD MATERNA E INFANTIL

Mortalidad, suicidio y autolesión materna

Los trastornos mentales perinatales se asocian con muertes por suicidio, complica-

ciones por abuso de sustancias y la atribución incorrecta de síntomas físicos de complicaciones potencialmente letales (p. ej., embolia pulmonar) a enfermedades mentales en mujeres con, por ejemplo, trastornos de ansiedad o esquizofrenia³². Además, como los trastornos mentales se asocian a pobreza, complicaciones de salud física, violencia interpersonal y otras formas de marginalidad, las mujeres con enfermedades mentales tienen más probabilidades de presentar complicaciones potencialmente letales (a veces referidas como “casi accidentes”) que las que no tienen enfermedades mentales³². Cabe destacar que datos del Sistema Nacional de Denuncia de Muertes Violentas de Estados Unidos mostraron violencia interpersonal en casi la mitad de las madres que murieron por suicidio, además de las muertes por homicidio doméstico³⁹.

Aunque el suicidio es la principal causa de muerte durante el periodo perinatal en los HIC (contabilizando de un 5% a un 20% de las muertes maternas)⁴⁰, es un contribuyente modesto a las muertes en los LMIC: en una revisión sistemática y metaanálisis, la prevalencia combinada fue del 1,00% para el suicidio (IC 95%: 0,54-1,57) y del 5,06% para las lesiones (IC 95%: 3,72-6,58)⁴¹. La reclasificación de los métodos principales de suicidio, de lesiones a suicidio, aumentó la prevalencia combinada de muertes relacionadas con el embarazo atribuidas a suicidio a 1,68% (IC 95%: 1,09-2,37)⁴¹.

Las regiones del Mediterráneo Oriental (3,55%; IC 95%: 0,37-9,37), las Américas (3,03%, IC 95%: 1,20-5,49) y Asia Suroccidental (2,19%, IC 95%: 1,04-3,68) tienen la máxima prevalencia de suicidio en el periodo perinatal, mientras que el Pacífico Occidental (1,16%, IC 95%: 0,00-4,67) y África (0,65%, IC 95%: 0,45-0,88) son las regiones que tienen la prevalencia más baja⁴¹. Sin embargo, las tasas pueden estar subestimadas, debido a diferentes definiciones de mortalidad materna (p. ej., durante el embarazo y hasta seis semanas después del nacimiento, o durante el embarazo y hasta un año después del nacimiento), y porque las tasas están basadas en si los certificados de defunción registran embarazo o parto reciente.

En 2012, la OMS introdujo la Clasificación Internacional de Enfermedades para la Mortalidad Materna (CIE-MM), que recomendó el cambio significativo de clasificar todos los suicidios durante el embarazo y hasta los 12 meses posparto como muertes obstétricas directas, a fin de reducir el subregistro y mejorar la recopilación de datos⁴².

El riesgo de suicidio en el periodo perinatal ha aumentado drásticamente en mujeres con enfermedades mentales moderadas a graves en comparación con madres sin antecedente psiquiátrico⁴³ (cociente de tasa de mortalidad = 289,42; IC 95%: 144,02-581,62). El riesgo de suicidio está relacionado particularmente con la depresión grave^{40,44}. Los suicidios pueden ocurrir con menos frecuencia en mujeres con otros diagnósticos, como trastorno bipolar, esquizofrenia o trastorno de la personalidad⁴⁴. Las muertes ocurren con mayor frecuencia en la segunda mitad del primer año posparto. Estudios recientes han resaltado que las mujeres pueden no estar recibiendo tratamiento psiquiátrico activo en el momento de su muerte⁴⁴.

Una proporción significativa (una cuarta parte en los últimos tres meses, según un estudio)⁴⁴ de las mujeres se autolesionaron antes del suicidio, y la autolesión en mujeres con un primer trastorno mental grave es un factor de riesgo para el posterior suicidio⁴⁵. Solo recientemente se ha resaltado la autolesión en el periodo perinatal como un problema público de salud mental⁴⁶. Una revisión sistemática de 39 estudios (que informaron de 19.191.431 embarazos)⁴⁷ mostró que la autolesión perinatal es relativamente infrecuente (aunque esto puede reflejar en parte un sesgo de detección) excepto en mujeres con enfermedad mental grave. De hecho, en un estudio en que se utilizaron historias clínicas electrónicas de atención secundaria en mujeres con trastorno psicótico del estado de ánimo y esquizofrenia, el 8% se autolesionó durante el embarazo⁴⁸.

El antecedente de autolesión es un indicador importante para los trastornos mentales perinatales^{49,50}, y se asocia con resultados obstétricos y neonatales adversos⁴⁷. Sin embargo, no se pregunta de forma rutinaria en mujeres durante el embarazo y el posparto.

Resultados obstétricos y neonatales

Está bien documentado que las mujeres tanto con trastornos mentales comunes como graves, tienen mayor riesgo de resultados adversos obstétricos y del embarazo, incluyendo, parto prematuro y alteraciones del crecimiento fetal⁵¹⁻⁵⁵. Además, las mujeres con enfermedades mentales graves también tienen más riesgo de preeclampsia, hemorragia preparto y posparto, desprendimiento prematuro de placenta y muerte fetal⁵³⁻⁵⁵.

También resulta cada vez más claro que estos riesgos son elevados independientemente de la farmacoterapia administrada durante el embarazo^{51,52,56}, lo que indica una causalidad más allá de la medicación⁵⁵. Esto no es sorprendente, dada la mayor prevalencia de factores de riesgo obstétricos bien establecidos entre mujeres con enfermedad mental perinatal, que incluyen factores de riesgo distales (como violencia doméstica y retraso o deficiencia en la asistencia prenatal) y proximales (como obesidad, diabetes gestacional, hipertensión y tabaquismo)^{5,6,55,57}.

En general, los riesgos son mayores en mujeres de LMIC que de HIC, en aquellas con enfermedades mentales graves crónicas, y en las que tienen trastornos concomitantes importantes como tabaquismo, abuso de sustancias, pobreza y violencia doméstica.

Resultados en el lactante y el niño

Hay una considerable base de evidencia sobre las asociaciones entre trastornos mentales perinatales y resultados adversos de salud mental en la infancia, particularmente para la depresión perinatal⁵⁸ y el abuso de alcohol prenatal⁵⁹. La asociación entre la exposición prenatal al alcohol y el deterioro cognitivo infantil no solo está respaldada por datos observacionales, sino también al menos por un ensayo controlado aleatorizado (ECA) y 16 estudios casi experimentales (que incluyen nueve estudios de aleatorización Mendeliana y siete estudios de “experimento natural”)⁶⁰.

Nuestro conocimiento de los efectos de la exposición a la depresión prenatal sobre la descendencia en gran parte se basa en estudios de investigación preclínicos (animales) y observacionales (que son problemáticos debido a factores de confusión genéticos y ambientales y a otros sesgos como el sesgo de recuerdo o seguimiento limitado)^{61,62}. La evidencia disponible sugiere que la exposición *in utero* a la depresión y a los antidepresivos se vincula de manera independiente con cambios biológicos en el feto en desarrollo, afectando al sistema serotoninérgico y al eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, hipotéticamente relacionado con mecanismos maternoplacentario-fetales relacionados con el estrés, incluida la activación inmunitaria materna⁶¹⁻⁶⁴. Clínicamente, la exposición a la depresión prenatal se ha asociado con deterioro cognitivo y problemas conductuales, trastorno por déficit

de atención con hiperactividad (TDAH) y autismo en la infancia^{7,61,65}. Sin embargo, es limitado el conocimiento de los factores protectores que contribuyen a la gran proporción de niños no afectados, pese a la exposición a enfermedades maternas prenatales importantes.

La ansiedad prenatal se relaciona con un pequeño incremento de problemas emocionales en la primera y segunda infancia. Sin embargo, en varios estudios estas asociaciones están atenuadas o dejan de ser evidentes después del ajuste de los factores de confusión. Por otra parte, en estudios que incluyeron múltiples informantes, se observaron estas asociaciones utilizando resultados en el niño referidos por las madres, pero no por los maestros⁶⁶, lo que sugiere un sesgo de recuerdo. Curiosamente, en un estudio, las mujeres con trastornos de ansiedad se percibieron a sí mismas como con problemas de vinculación, pero la calidad de sus interacciones madre-hijo observadas a los 3 meses posparto fue similar a la de la población general⁶⁷.

Por el contrario, se ha visto que mujeres con rasgos disfuncionales de la personalidad son menos sensibles durante las interacciones observadas, pero pueden no percibirse a sí mismas como portadoras de problemas, según el Cuestionario de Vínculo Parental⁶⁸. Otros estudios también resaltan la importancia del trastorno de la personalidad con respecto a resultados adversos, como niveles más altos de comportamiento infantil desregulado⁶⁹.

Hay menos evidencia consistente sobre el efecto del trastorno por estrés post-traumático (TPET) sobre la sensibilidad materna y las interacciones madre-hijo⁷⁰. Las madres con trastornos de la conducta alimentaria suelen tener ansiedad y depresión concomitantes, y en algunos estudios se ha visto que esta comorbilidad media la asociación con problemas emocionales y de conducta en sus hijos⁷¹. Esto refleja un hallazgo más general de que los niños en riesgo por lo general son aquellos cuyas madres tienen una serie de trastornos psiquiátricos, psicosociales y físicos concomitantes⁷.

Los trastornos mentales posnatales a menudo comienzan durante o antes del embarazo, y es difícil desentrañar los efectos de factores genéticos, exposición prenatal y factores de confusión familiares/sociales más generales y distinguirlos de los efectos definidos de enfermedades mentales posnatales. Sin embargo, un mecanismo clave para la transmisión del riesgo a los lactantes, con sustancial

apoyo teórico y empírico, es el deterioro del apego en relación con una baja sensibilidad materna y “mentalización parental”^{72,73}. El apego inseguro o desorganizado conlleva problemas de externalización (y, en menor grado, de internalización) en la infancia^{74,75}.

Es importante destacar que el deterioro del apego está más estrechamente relacionado con la experiencia de trauma temprano en las madres (incluida la negligencia emocional) que con diagnósticos maternos específicos⁷², lo que subraya la necesidad de una anamnesis detallada de los antecedentes perinatales. La enfermedad mental en ambos padres y el conflicto entre ellos son, claramente, señales de alerta para resultados adversos en el niño, pero la paternidad positiva por uno de los progenitores sanos (madre o padre) puede proteger a los niños contra los efectos adversos de la enfermedad mental perinatal^{7,36}.

La investigación también ha destacado el impacto adicional de factores de riesgo asociados con la depresión materna (como edad precoz, bajo nivel educativo, violencia interpersonal, escaso apoyo social, abuso de sustancias), que explica una proporción significativa de la asociación entre enfermedad materna y los trastornos externalizantes e internalizantes de los niños. En un estudio que utilizó una gran cohorte inglesa de embarazos se observó que la exposición a cada factor de riesgo adicional aumentaba las probabilidades de un trastorno de internalización y externalización⁷⁶, lo que subraya la necesidad de estrategias de tratamiento multidisciplinarias.

En términos de impacto en la salud física en la infancia, una revisión sistemática reciente reveló que la depresión posparto estaba asociada con aumento de la mortalidad y la hospitalización en niños durante el primer año de vida⁷⁷. En países LMIC, se observó una relación entre la depresión posparto y una de las principales causas de mortalidad del lactante, las enfermedades diarreicas, pero no se abordaron adecuadamente los factores de confusión en los estudios incluidos⁷⁸.

Aunque hay mecanismos causales plausibles que vinculan la depresión posparto con la morbilidad infantil, incluida la atención materna deficiente y la reducción de la búsqueda de ayuda, la evidencia de una causalidad directa es limitada^{79,80}. No obstante, es probable que los trastornos mentales perinatales sean un marcador de lactantes de alto riesgo, en particular en los LMIC y, en el caso de enfermedades mentales graves, en los HIC.

INTERVENCIONES

Intervenciones perinatales a nivel individual

Eficacia de las intervenciones psicológicas y psicosociales

Revisiones sistemáticas recientes proporcionan evidencia sólida (>49 ECA) de que las intervenciones psicológicas y psicosociales para la depresión posparto son eficaces y rentables^{81,82}.

La mayor parte de los estudios de intervención psicológica han evaluado la terapia cognitivo conductual (TCC) modificada para la depresión posparto, pero también hay evidencia de efectividad clínica para otra gama de intervenciones, como la terapia interpersonal (IPT), las visitas de escucha y el ejercicio. Sigue habiendo algunas incertidumbres en torno a las magnitudes del efecto, pero hay evidencia consistente de mejoría en la sintomatología depresiva.

Los ECA de intervenciones que utilizan nuevas modalidades para el parto, es decir, TCC o activación conductual online, para la depresión perinatal también han demostrado efectos sólidos en varios países⁸³⁻⁸⁵.

Se dispone de estudios más pequeños pero similares sobre el tratamiento de los trastornos mentales durante el embarazo. Una revisión sistemática de 29 estudios (2.779 pacientes)⁸⁶, predominantemente sobre depresión (28 estudios), informó de un moderado efecto de tratamiento de la TCC (siete estudios) y en menor grado de la IPT (cuatro estudios). Esta revisión destacó la falta de estudios controlados para los trastornos mentales distintos de la depresión. Estudios pequeños recientes de autoayuda guiada para la depresión prenatal proporcionan evidencia preliminar de eficacia de las intervenciones de baja intensidad^{87,88}.

Una revisión sistemática de estudios de intervenciones para los trastornos de ansiedad perinatal también resaltó de manera similar la escasez de datos (y los altos niveles de heterogeneidad), pero demostró evidencia de reducciones significativas de la gravedad de los síntomas de ansiedad con intervenciones también utilizadas en otras etapas de la vida de una mujer⁸⁹. Asimismo, se cuenta con cierta evidencia de estudios pequeños que indican que la TCC puede reducir los síntomas en mujeres con fobias a la sangre y las inyecciones durante el embarazo⁹⁰, TEPT y depresión en madres que tienen a sus hijos en una unidad de cuidados intensivos neonatales^{91,92}, y en el TOC posnatal⁹³.

Se dispone de una serie de estudios paralelos que analizan el impacto de las intervenciones transdiagnósticas para los ciclos intergeneracionales de trauma del desarrollo, que a menudo se asocian con trastornos mentales perinatales^{73,94}. Además, algunas intervenciones perinatales apuntan a los síntomas de depresión, ansiedad y/o trauma, y otros factores de riesgo para los resultados adversos en el niño, como el abuso de sustancias, tabaquismo y las prácticas inseguras de cuidado infantil, con resultados prometedores⁹⁵.

La mayoría de los estudios se han llevado a cabo en un país occidental (por lo general Australia, Estados Unidos o Reino Unido), pero algunos ECA de alta calidad también se han realizado en países con bajos recursos, y en ellos se ha documentado que las intervenciones basadas en TCC realizadas por personal capacitado en salud mental comunitaria⁹⁶ o profesionales⁹⁷ pueden ser efectivas y rentables cuando se comparan con solo una atención habitual mejorada⁹⁸, aunque esto no se observó en todos los contextos⁹⁹.

Además del efecto sobre la depresión en madres, los estudios también han analizado el impacto posterior en los bebés, aunque con hallazgos ambivalentes. Por ejemplo, una revisión sistemática mostró evidencia de 13 estudios que indicaron que, en contextos LMIC, las intervenciones psicosociales para la depresión perinatal realizada por no especialistas supervisados, no solo fueron eficaces para reducir los síntomas de depresión materna, sino también dieron como resultado mejor crecimiento del lactante e implementación de vacunaciones, así como una reducción de las enfermedades diarreicas en algunos estudios¹⁰⁰. Algunos estudios pequeños en HIC también sugieren que las intervenciones psicológicas para tratar la depresión pueden asociarse con mejores resultados en el lactante, como la reactividad al estrés¹⁰¹, pero se necesitan ECA más grandes para detectar efectos clínicamente significativos.

Aunque las mujeres claramente necesitan intervenciones adaptadas para el embarazo y la posterior relación con su bebé, no parece haber motivo para presuponer que los tratamientos que son efectivos en otras épocas de la vida de una mujer no serían eficaces durante el periodo perinatal. Se han desarrollado muchos manuales diferentes adaptados para las intervenciones perinatales, pero algunos han planteado que los aspectos más importantes de las intervenciones psicológicas son la experiencia y flexibilidad de los terapeutas¹⁰².

En resumen, se dispone de una base de evidencia razonablemente buena sobre las intervenciones psicológicas y psicosociales, particularmente para la depresión perinatal, reflejando en gran medida la evidencia sobre intervenciones fuera del periodo perinatal.

Eficacia de las intervenciones farmacológicas

En la población general, la tasa de consumo de fármacos psicotropos casi se ha duplicado en las dos últimas décadas, observándose un incremento desproporcionado en mujeres jóvenes, de las cuales alrededor de una de cada diez reciben un antidepresivo en entornos HIC^{103,104}. Existe la inquietud de que los fármacos psicotropos se utilicen en exceso en estas mujeres jóvenes, en particular en aquellas con síntomas leves o con factores de riesgo psicosociales, que podrían mejorar con intervenciones no farmacológicas^{105,106}.

A nuestro entender, no hay ECA publicados sobre el uso de fármacos psicotropos durante el embarazo, debido a la preocupación respecto a la ética de tales estudios. El desafío radica en llegar a un consenso entre investigadores, profesionales clínicos y pacientes del grupo de mujeres para las que existe un equilibrio clínico que justificaría tales ensayos. Sin embargo, se están realizando estudios en que se evalúan los antidepresivos durante el embarazo, y algunos se están enfocando en la seguridad para el niño más que en la eficacia para la madre como resultado primario¹⁰⁷.

La base de evidencia observacional mucho más amplia sobre el uso de fármacos psicotropos durante el embarazo también ha puesto mayor énfasis en la seguridad para el niño expuesto que en la eficacia para la madre con trastorno mental⁵⁵. Este enfoque en el riesgo de daño para el niño se refleja en las elevadas tasas de interrupción de fármacos psicotropos durante el embarazo en mujeres con trastorno bipolar¹⁰⁸⁻¹¹⁰, que superan las tasas de interrupción de la misma medicación en epilepsia¹¹⁰.

La evidencia disponible sugiere que se utilizan en exceso medicamentos psicotropos en mujeres con trastornos más leves o para una gama más amplia de trastornos que la que respalda la investigación^{111,112}, así como una infrautilización y suspensión inadecuada en mujeres con trastornos más graves asociados a alto riesgo de recaída^{14,113}.

Una revisión sistemática reciente identificó cinco estudios pequeños sobre la continuación del litio y un estudio sobre la continuación de lamotrigina (con un total de 126 mujeres en los seis estudios), y se observó que la continuación del estabilizador del estado de ánimo se asociaba con un riesgo de hasta dos tercios más bajo de recaídas durante el embarazo²⁴.

Hay incluso una base de evidencia aún menor para la continuación los antidepresivos durante el embarazo, con hallazgos de dos estudios que sugieren que estos medicamentos pueden ser protectores para las mujeres con depresión grave, pero no para aquellas con depresión más leve^{111,113}. Se dispone de escasos datos sobre la eficacia para otros trastornos y grupos de medicamentos. Hay posibles factores de confusión: las mujeres con situaciones sociales estables y conscientes de su enfermedad tienen más probabilidad de mantenerse con medicación profiláctica.

También hay evidencia razonable de ECA sobre la eficacia de los antidepresivos en el periodo posnatal, pero escasos datos sobre la eficacia de los antipsicóticos. En un estudio reciente con cohorte numerosa utilizando registros médicos electrónicos no se encontró un efecto independiente beneficioso de la medicación profiláctica en mujeres con psicosis afectiva o no afectiva durante los primeros tres meses posparto¹¹⁴.

Las guías clínicas resaltan la necesidad de análisis individuales de riesgo-beneficio respecto al uso de psicotropos durante el embarazo^{2,55}, lo que refleja una tendencia hacia las decisiones personalizadas para el uso de antidepresivos en la población general¹¹⁵. Al igual que con todas las decisiones clínicas finamente equilibradas, el énfasis está en el asesoramiento de buena calidad, abordando los riesgos de enfermedades tanto tratadas como no tratadas, brindando información clara sobre los riesgos absolutos (no relativos) de los resultados adversos y permitiendo a las mujeres tomar decisiones informadas.

Se cuenta con cierta evidencia de que las mujeres a menudo sobreestiman los riesgos teratogénicos de la medicación (incluidos los antidepresivos)¹¹⁶, y el asesoramiento basado en la evidencia puede permitirles reiniciar la medicación cuando sea necesario¹¹⁷. Dos estudios piloto recientes de una ayuda para la toma de decisiones para ayudar a las mujeres a decidir si usar o no antidepresivos durante el embarazo, han reportado evidencia preliminar de eficacia^{118,119}.

Resultados adversos

Como ocurre con otras investigaciones en psicoterapia, la literatura perinatal sobre intervenciones psicológicas y psicosociales rara vez informa de resultados adversos, y no está claro si esto se debe a la falta de estos resultados o a su falta de registro. Por el contrario, hay muchos estudios sobre los riesgos potenciales de los antidepresivos, estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos.

En las últimas dos décadas, ha habido mejoras en la calidad de los estudios observacionales de daños, con el uso de técnicas estadísticas avanzadas y enfoques metodológicos más sólidos que tienen como objetivo aislar el efecto de la exposición a la medicación *in utero*. En general, los estudios mejor diseñados han informado efectos de daños menores o nulos en comparación con estudios anteriores, más pequeños o menos bien diseñados^{55,120}. Sin embargo, los médicos y las mujeres deben comprender la posibilidad de factores de confusión residuales.

Existe una clara evidencia de daño teratogénico y del neurodesarrollo por el valproato, principalmente a partir de la investigación sobre el tratamiento de la epilepsia en el embarazo, con una prohibición regulatoria europea reciente sobre su uso en todas las mujeres en edad fértil, a menos que sea inevitable y las mujeres estén participando en un programa de prevención del embarazo¹²¹.

En el caso de otros psicótropos, la evidencia sugiere daño menos significativo, pero es más difícil de interpretar. En general, revisiones sistemáticas recientes indican que, una vez que se tienen en cuenta los factores de confusión, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) no se asocian a un incremento clínicamente importante del riesgo de malformaciones congénitas¹²² o alteraciones del crecimiento¹²³. Los ISRS y otros antidepresivos pueden asociarse con un pequeño riesgo de prematuridad, en especial cuando se utilizan durante el segundo y tercer trimestre¹²³⁻¹²⁵, aunque esto podría reflejar factores de confusión residuales por la indicación.

Los ISRS se han vinculado a un aumento del riesgo de afección neonatal respiratoria grave (hipertensión pulmonar persistente del feto), pero con un riesgo absoluto pequeño de cerca de 3 por cada 1000 casos informados en una revisión sistemática reciente¹²⁶.

Se dispone de bastante menos evidencia sobre los resultados del neurodesarrollo

a más largo plazo, pero hay un consenso emergente de que los hallazgos de estudios preclínicos (en animales) pueden no ser aplicables a la población humana¹²⁷. Por ejemplo, una señal de seguridad inicialmente preocupante de una asociación entre la exposición a ISRS *in utero* y el trastorno del espectro autista¹²⁸ no está respaldada por datos más recientes de mejor calidad que tienen en cuenta factores de confusión por la enfermedad subyacente y variables familiares^{125,129}.

Los hijos de mujeres con depresión prenatal tienen mayor riesgo de trastorno del espectro autista, y el riesgo es similar en hermanos con y sin exposición a antidepresivos *in utero*¹²⁹, y tras el uso de antidepresivos maternos antes y durante el embarazo¹³⁰, lo que nuevamente sugiere la ausencia de una asociación causal.

La seguridad de los antipsicóticos ha sido menos estudiada, pero la evidencia puede ser propensa a mayor confusión aún, por la indicación y comorbilidad. En general, no hay evidencia de que los antipsicóticos sean teratógenos importantes, pero su uso puede estar asociado con mayores riesgos metabólicos para la madre y alteración del crecimiento en los bebés (incluido el riesgo de ser grandes para la edad gestacional en bebés expuestos a antipsicóticos de segunda generación)⁵⁵.

Hay una sorprendente falta de evidencia sobre el uso de psicótropos para los trastornos mentales perinatales en los LMIC, y una revisión sistemática reciente identificó solo un ECA que investigó los medicamentos psiquiátricos⁹⁸. Esta es una laguna de evidencia importante, ya que los medicamentos pueden tener un impacto diferente en mujeres con riesgo de deficiencias nutricionales y bajo índice de masa corporal.

Eficacia y seguridad de otras intervenciones

Se puede considerar la terapia electroconvulsiva (TEC) en mujeres con complicaciones potencialmente mortales de trastornos mentales perinatales (p. ej., catatonia, ingesta nula de alimentos o líquidos, riesgo de suicidio), en quienes el aspecto clave es el equilibrio de los riesgos de la enfermedad no tratada *versus* los riesgos de TEC⁷. Los datos de series de casos indican que la TEC es en general segura en estas emergencias clínicas, pero puede asociarse a parto prematuro.

Otros tratamientos físicos, como la estimulación magnética transcraneal, tienen

indicaciones clínicas limitadas¹³¹, pueden no tener beneficios sostenidos más allá de unas pocas semanas después del tratamiento y cuentan con escasos datos de seguridad en el embarazo¹³², por lo que está justificada más investigación.

El nuevo medicamento brexanolona, un neuroesteroide que actúa como neuromodulador positivo en los receptores GABA-A^{133,134}, se desarrolló para la depresión posparto y fue aprobado por la *US Food and Drug Administration* para este trastorno en el 2019¹³⁵. En ECA pequeños (N=246) se comparó la eficacia y seguridad de una infusión de brexanolona de 60 horas frente a la infusión de placebo, siendo el resultado primario la puntuación media en la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión (HAM-D) al final del periodo de infusión. Se recogieron puntuaciones medias en HAM-D más bajas en el grupo de intervención inmediatamente después de la infusión y a los 30 días de seguimiento¹³⁴.

Se ha recomendado precaución con respecto al uso de este nuevo medicamento por motivos científicos, clínicos y de rentabilidad¹³⁵, incluyendo la preocupación de que los hallazgos reflejen diferencias estadísticamente significativas pero no clínicamente significativas.

Limitaciones de la investigación actual sobre intervenciones perinatales a nivel individual

Se pueden señalar varias limitaciones de la investigación actual sobre intervenciones perinatales a nivel individual. Al igual que con otras investigaciones¹³⁶, hay un uso limitado de medidas de resultado definidas por la paciente clínicamente significativas. Además, el propio cuidado infantil puede generar síntomas que en algunos estudios se atribuyen a trastornos mentales perinatales (p. ej., los tres apartados sobre el sueño de HAM-D). La evidencia de seguridad depende de los resultados a largo plazo, que rara vez se recopilan. La Escala para la Depresión Posparto de Edimburgo¹³⁷, la escala más utilizada en los ECA perinatales, se ha traducido a más de 30 idiomas y tiene una precisión diagnóstica razonable. Sin embargo, muchos estudios sobre esta precisión diagnóstica han utilizado métodos sujetos a sesgo. Se está realizando un metaanálisis de datos de participantes individuales para abordar algunos de estos problemas¹³⁸. Además, muchas versiones traducidas tienen menos precisión en los LMIC: en una revisión sistemática de 12

estudios, solo un estudio cumplió todos los criterios para traducciones culturalmente sensibles¹³⁹.

La investigación sobre las propiedades psicométricas de parámetros de calidad de vida muestra que la Escala Breve de Seis Dimensiones (*Short-Form Six-Dimension*, SF-6D) puede captar mejor la efectividad de las intervenciones perinatales que el EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L), usado con más frecuencia¹⁴⁰, aunque es necesario replicarlo para informar los estudios futuros de rentabilidad.

Ha habido escasa investigación sobre intervenciones para mujeres en todo el espectro diagnóstico y para intervenciones dirigidas a enfermedades concomitantes. Cuando se identifican estas afecciones, hay evidencia prometedora de que pueden ser sensibles al tratamiento. Por ejemplo, la atención colaborativa integradora puede mejorar los síntomas del TEPT¹⁴¹, además del principal objetivo de la depresión; y la autoayuda guiada puede incluir módulos sobre tabaquismo y abuso de pareja, además de un enfoque en los síntomas depresivos⁸⁷, con reducciones encontradas tanto en los síntomas como en los problemas comórbidos¹⁴².

De hecho, son esenciales las intervenciones integradas después de una evaluación integral para la atención perinatal integral, pero se han desarrollado relativamente pocas. Por ejemplo, en la práctica clínica, las mujeres embarazadas o en periodo posnatal con trastornos mentales y múltiples problemas comórbidos pueden necesitar ser derivadas a otros servicios para dejar de fumar, control de peso y abuso de sustancias.

El desarrollo de un conjunto de resultados básicos^{143,144} para los estudios de tratamiento perinatal en todo el espectro diagnóstico, y para las intervenciones dirigidas a los problemas comórbidos, podría facilitar el acuerdo entre investigadores sobre las medidas óptimas y garantizar la comparabilidad de los resultados en futuros estudios. Se está llevando a cabo una de estas series para la depresión perinatal¹⁴⁵.

Un discurso poderoso ha planteado que la intervención en el periodo perinatal protegería a los niños de resultados adversos del desarrollo a largo plazo, con importantes beneficios para la salud y económicos. Sin embargo, la base de evidencia directa para las intervenciones de salud mental perinatal que mejoran los resultados del niño es limitada y debe considerarse en el contexto de la exposición concomitante a otras adversidades familiares¹⁴⁶.

Además, se sabe que algunos trastornos (p. ej., depresión perinatal) se asocian a interacciones madre-hijo de menor calidad (un mediador clave de los resultados conductuales en el niño). Por consiguiente, una cuestión de investigación importante es si el tratamiento eficaz de la depresión (u otros trastornos que repercuten en las interacciones madre-hijo) elimina la necesidad de apoyo adicional a la crianza. Hasta donde sabemos, pocas investigaciones analizaron directamente esta cuestión. Sin embargo, la investigación que analiza los resultados de niños pequeños de mujeres tratadas por depresión en el estudio STAR*D (Alternativas de Tratamiento Secuenciado para Aliviar la Depresión, *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) encontró que la remisión de la depresión materna después de tres meses de tratamiento medicamentoso se asoció significativamente con reducciones en los diagnósticos y síntomas de los niños¹⁴⁷.

Asimismo, en un estudio en el que una intervención que trataba eficazmente la depresión se asoció con una intervención de terapia de video-retroalimentación adicional para los padres o con un tratamiento de control de la relajación muscular progresiva, los resultados del desarrollo infantil estuvieron en el rango normal en ambos grupos de tratamiento¹⁴⁸. Este ensayo sugiere que puede no ser necesario tratamiento adicional cuando se dispone de un tratamiento eficaz para la depresión posparto¹⁴⁹. Se necesita más investigación para determinar qué mujeres con trastornos mentales perinatales se beneficiarían de la ayuda con la crianza de los hijos, además del tratamiento del trastorno.

Intervenciones preconcepcionales a nivel individual

Hay nuevos estudios publicados que informan de una asociación entre la salud mental preconcepcional y la depresión perinatal¹⁸, el vínculo madre-hijo⁵⁰ y los resultados en lactantes y niños¹⁵⁰⁻¹⁵². Las guías clínicas y los profesionales de salud pública destacan cada vez más la oportunidad para mejorar la salud preconcepcional cuando las mujeres *planean* un embarazo.

Tradicionalmente, el enfoque de las intervenciones preconcepcionales se ha centrado en optimizar la nutrición en las primeras semanas del embarazo, pero más recientemente esto se ha ampliado para incluir la salud mental¹⁵³ y otros factores psicosociales¹⁵⁴. Los profesionales de la

salud mental perinatal en entornos de HIC ofrecen cada vez más consejos antes de la concepción, aunque con un enfoque principal en optimizar la medicación, más que en un espectro más amplio de intervenciones previas a la concepción para la nutrición, obesidad, violencia interpersonal y otros factores relevantes.

Hasta donde sabemos, no ha habido ensayos que hayan examinado si las intervenciones de salud mental previas a la concepción mejoran los resultados distales maternos e infantiles, pero existe una literatura cada vez mayor sobre lo que las mujeres con trastornos mentales desearían recibir de la atención preconcepcional. Los estudios cualitativos que involucran a mujeres con trastornos psicóticos y del estado de ánimo destacan su deseo de recibir atención sin prejuicios, mejor información sobre planificación familiar de los servicios genéricos, así como información sobre los efectos adversos de los medicamentos en el desarrollo fetal e infantil, sobre el riesgo genético para los futuros hijos, y sobre el riesgo de recaída si se interrumpiera el tratamiento profiláctico¹⁵⁵⁻¹⁵⁹.

Las mujeres también han comentado sobre experiencias traumáticas previas en las que se les dijo que no quedarán embarazadas en absoluto^{155,156}. Para la mayoría de las mujeres, si no todas, con enfermedades mentales graves, está clara la centralidad de la maternidad en sus vidas.

Las mujeres también expresaron su desagrado por la terminología de “alto riesgo”, que les resultaba inútil y les provocaba ansiedad¹⁵⁵. De manera similar, las advertencias sobre la salud preconcepcional pueden ser potencialmente nocivas, reducir los sentimientos de control y elección y, en el peor de los casos, empujar a las mujeres hacia prácticas destructivas. Por ejemplo, las mujeres con trastornos de la conducta alimentaria han descrito cómo las advertencias sobre el impacto de su afección en la fertilidad las llevaron a una mayor restricción y purga dietéticas¹⁶⁰.

Muchas mujeres con enfermedades mentales graves (y en la población general) tienen embarazos no planificados, por lo que no es realista esperar que más de una pequeña proporción de mujeres tenga acceso a la asistencia preconcepcional, incluso cuando esté disponible. Por lo tanto, hemos sugerido recientemente que los servicios psiquiátricos genéricos para adultos deberían incluir charlas rutinarias preconcepcionales dentro de la atención habitual¹⁶¹. Las revisiones de medicamentos, por ejemplo, podrían ser una oportu-

nidad para comentar sobre la salud física y mental preconcepcional, incluyendo la planificación del embarazo, relaciones, nutrición, ejercicio físico, control de peso, tabaquismo, abuso de sustancias y suplementación con ácido fólico.

Las personas con enfermedades mentales graves pueden no responder a las campañas tradicionales de salud pública y, por tanto, las intervenciones dirigidas pueden ser clave. Pensar en el embarazo precoz también podría minimizar las preocupaciones de protección. De hecho, la planificación del embarazo podría ser una parte fundamental de la recuperación. En la actualidad, el derecho a una familia y la optimización de la medicación para un futuro embarazo todavía pueden ser objeto de desaliento o prohibición^{155,157}.

Intervenciones de salud pública

La literatura sobre salud mental perinatal está enfocada en mujeres a nivel individual como principal agente de cambio. Sin embargo, los determinantes sociales de la salud mental –pobreza, racismo, desventaja de género y otras desigualdades estructurales, inseguridad alimentaria, violencia de género, vivienda deficiente, educación limitada y pobres redes sociales– tienen todos una importancia decisiva para las mujeres en el periodo perinatal.

De hecho, las intervenciones a menudo incluyen abordar estos determinantes a nivel individual (p. ej., derivar a servicios para dejar de fumar, escribir cartas de apoyo para mejorar la vivienda o un estado migratorio seguro, derivar a grupos comunitarios locales para aumentar las redes sociales).

Además, los psiquiatras desempeñan un papel importante en la promoción e implementación de políticas dirigidas a los determinantes sociales en diferentes sectores¹⁶². Estas variarán según el contexto, pero podrían incluir normativas que involucren al sistema de justicia penal (particularmente en relación con la violencia doméstica o el tráfico), precios mínimos de alcohol para reducir el síndrome de alcoholismo fetal y la violencia familiar, prohibiciones al tabaquismo y asistencia social.

En un modelo conceptual que incluye los Objetivos de Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas, los psiquiatras también pueden: a) ayudar a diseñar políticas que atenúen los riesgos de problemas de salud mental perinatal (p. ej., prestación de apoyo dirigido a familias jóvenes con bajos

ingresos, apoyo a los padres que incluya cuidado infantil gratuito, microfinanciación en los LMIC; b) llevar a cabo investigaciones sobre la efectividad de las intervenciones que tienen como objetivo abordar los determinantes sociales de los trastornos mentales; c) examinar los mecanismos mediante los cuales los determinantes sociales afectan a los trastornos mentales perinatales; d) examinar la mejor manera de implementar intervenciones a escala; y e) examinar la rentabilidad de intervenciones universales frente a específicas¹⁶³.

Si bien el enfoque de esta revisión está en el tratamiento más que en la prevención de los trastornos mentales perinatales, estamos de acuerdo con los argumentos recientes de esta revista¹⁶⁴ de que los programas actuales de prevención de la depresión no se dirigen a los determinantes más fuertes del riesgo y no están integrados estructuralmente en los principales sistemas sociales. Este también es el caso de los trastornos mentales perinatales. Además, el enfoque en las mujeres pasa por alto el papel de las habilidades parentales de los padres y el impacto de la violencia familiar en los niños. Existe el riesgo de “culpar” a las madres por la salud de las futuras generaciones¹⁶⁵, cuando la necesidad de intervenciones a nivel de la familia y del sistema es clara.

Intervenciones paternas

En vista del creciente reconocimiento de que la salud mental paterna también es causa de morbilidad para la familia, y la participación creciente de los padres en la crianza, las intervenciones para los futuros y nuevos padres se consideran cada vez más un foco importante de investigación.

La revisión sistemática más reciente de intervenciones paternas¹⁶⁶ identificó solo 11 estudios (que incluyen ocho ECA). La mayoría de los estudios evaluó programas psicosociales (predominantemente en el periodo prenatal), pero varios de ellos tenían limitaciones metodológicas importantes.

Un enfoque alternativo son las intervenciones familiares. Una revisión sistemática reciente reveló dos pequeños estudios de tratamiento de intervenciones de pareja que se asociaron con mejoras en los síntomas depresivos maternos¹⁶⁷. Al igual que con la investigación sobre intervenciones maternas, sería útil un conjunto de resultados básicos para mejorar el rigor metodológico.

Más allá de estos estudios sobre intervenciones específicas para los padres, las guías internacionales sobre salud mental perinatal recomiendan que los servicios de apoyo principalmente para las mujeres incluyan y brinden apoyo también a sus parejas y familias en general. Si bien es clara la evidencia revisada en este estudio que indica que parejas y familias tienen una influencia importante en la salud mental perinatal de las mujeres, hay una base de evidencia más pequeña sobre su influencia en el acceso de las mujeres a la atención y sus propias interacciones con los servicios.

Una meta-síntesis de 20 estudios de las experiencias de padres informó que los servicios tienden a enfocarse en mujeres (y bebés) individuales, con una marginación y negligencia de las parejas de las mujeres y una necesidad de información no cubierta por parte de estas parejas¹⁶⁸. Un estudio cualitativo reciente, basado en entrevistas separadas con mujeres con enfermedades mentales y una “pareja” nominada por los participantes, también enfatizó la complejidad de involucrar y apoyar a parejas y familias, particularmente cuando las relaciones son malas¹⁶⁹.

PRESTACIÓN DE SERVICIOS

La investigación sobre la eficacia de diferentes modelos de prestación de servicios de salud mental perinatal se encuentra en pañales. El desafío clínico y de salud pública para la psiquiatría general y perinatal radica en desarrollar servicios diseñados para brindar una medicina personalizada con evaluación y tratamiento oportunos de los trastornos mentales perinatales y los problemas comórbidos, incluyendo evitar la medicación innecesaria a favor de las terapias psicológicas basadas en la evidencia, mientras se identifica qué mujeres con enfermedad moderada a grave se beneficiarían de profilaxis/tratamiento psicótropo y/o apoyo parental.

Por otra parte, en vista de la elevada prevalencia de experiencias traumáticas en mujeres embarazadas con trastornos mentales, las intervenciones fundamentadas en traumas en el periodo perinatal necesitan una evaluación sistemática⁹⁴. Si un objetivo clave de los servicios de salud mental perinatal estriba en minimizar la psicopatología intergeneracional, es probable que un enfoque individual centrado en la familia, en lugar de uno centrado en la madre, logre mejor este objetivo³⁶.

Atención preconcepcional

La asesoría previa a la concepción es muy valorada por las mujeres con enfermedades mentales graves¹⁵⁵. Se desconoce la efectividad relativa de proporcionar intervenciones previas a la concepción en la atención general frente a la especializada, pero en general son los psiquiatras perinatales quienes ofrecen asesoramiento preconcepcional, y se está realizando investigación para valorar su efectividad en el Reino Unido.

Las evaluaciones iniciales de intervenciones innovadoras de gestión de casos para mujeres con pérdidas repetidas de custodia también muestran resultados prometedores¹⁷⁰.

Identificación de casos en los servicios de atención primaria/universal

La identificación temprana de los trastornos mentales perinatales requiere la detección en los servicios universales, que varían según el país, pero pueden incluir atención primaria, comadronas/obstetras y enfermeras/pediatras a domicilio. Solo una pequeña proporción de mujeres con trastornos mentales accede a la atención de salud mental¹⁷¹, y ha habido muchos debates sobre el cribado, con divergencias en las recomendaciones nacionales¹⁷²⁻¹⁷⁵. Se están realizando más revisiones sistemáticas¹⁷⁶. Sin embargo, la identificación de casos por personal capacitado (que puede recibir apoyo mediante el uso de herramientas de detección) es una buena práctica clínica, y la evidencia sugiere que sería rentable en entornos HIC donde existen servicios para proporcionar tratamiento. Está menos claro si el uso de herramientas de detección por profesionales de la salud que no tienen experiencia/capacitación/habilidad para hablar sobre salud mental es útil o potencialmente perjudicial, y si es rentable. Algunos también argumentarían que la identificación del grado de morbilidad psicológica en mujeres embarazadas y durante el posparto, incluso cuando los servicios sean limitados, es un primer paso importante de salud pública en el apalancamiento para una atención de salud mental perinatal escalonada y eficiente¹⁷⁷.

La investigación de rutina sobre la salud mental puede requerir una consideración cuidadosa de cómo preparar el entorno de la maternidad, en particular para las iniciativas de cambio de tareas de salud mental en los LMIC¹⁷⁸. En los HIC, la mayoría de las

mujeres agradecen la oportunidad de hablar sobre salud mental¹⁷⁹, y no hay diferencias en la aceptabilidad de los diferentes modos de herramientas de detección (p. ej., papel *versus* iPad)^{179,180}, siempre que las mujeres tengan la oportunidad de hablar y sean derivadas apropiadamente¹⁷⁹. Sin embargo, a algunas mujeres, particularmente aquellas con problemas de salud mental o antecedentes de trauma, les resulta difícil exponer sus problemas y la investigación rutinaria les resulta menos aceptable^{179,180}. En los LMIC, puede haber barreras culturales y estigma adicionales^{181,182}.

La identificación de casos de depresión perinatal a menudo se facilita en los servicios universales mediante herramientas como la Escala de Depresión Posparto de Edimburgo autoadministrada, el Cuestionario de Salud del Paciente-9 o las dos preguntas de detección de depresión (preguntas de Whooley)¹⁸³. Sin embargo, existe una alta prevalencia de otros trastornos mentales en el periodo perinatal que, además de la depresión perinatal, también se asocian con una morbilidad considerable. Por tanto, algunos han sugerido el uso de otras herramientas para detectar estos trastornos.

Son muy escasos los datos que respaldan esto. Un estudio reciente sobre la precisión diagnóstica de dos apartados del Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD-2) sugiere que su uso no sería útil, debido al gran número de falsos positivos generados³⁰. Es probable que esto sea aún más problemático en el caso de trastornos menos comunes. Sin embargo, las herramientas de detección de la depresión también pueden detectar otras psicopatologías¹⁸⁴.

Evaluación y tratamiento de mujeres en servicios de salud mental

Una vez que se detectan problemas de salud mental, unas claras vías de referencia deberían facilitar un tratamiento rápido. Las Guías de Salud Mental Prenatal y Posnatal elaboradas por NICE² recomendaron una evaluación psicosocial integral por parte de los servicios de salud mental en dos semanas y el tratamiento en seis semanas.

Estos objetivos representan un desafío y significa que los servicios genéricos de salud mental necesitarían agilizar la atención perinatal a las mujeres y/o los servicios especializados de salud mental perinatal para contar con los recursos suficientes y tratar a las mujeres rápidamente.

Las guías anteriormente señaladas también recomendaron que la evaluación debe-

ría incluir la relación con el bebé, pero no está claro qué herramienta podrían utilizar los profesionales de la salud mental para identificar a las mujeres (y parejas) que necesitan ayuda adicional con esta relación.

Barreras de acceso

Algunos grupos pueden necesitar otro alcance para facilitar la evaluación y el tratamiento. Las adolescentes y mujeres jóvenes menores de 25 años corren un riesgo muy alto de presentar trastornos mentales perinatales, en particular trastornos de ansiedad y TEPT³⁰, pero son grupos que pueden no tener acceso a la atención prenatal o a los servicios de salud mental. En la atención secundaria, los servicios de intervención temprana se han diseñado específicamente para facilitar el acceso de jóvenes con psicosis, pero todavía no se han diseñado servicios de salud mental perinatal que se enfoquen a las jóvenes.

También se han identificado barreras de acceso para otros grupos a lo largo de la vía asistencial; por ejemplo, diferencias étnicas y socioeconómicas en la identificación inicial por parte de los servicios universales¹⁸⁵, y diferencias socioeconómicas en el acceso a unidades de hospitalización para madres y bebés¹⁸⁶. La investigación cualitativa encuentra que diferentes grupos profesionales usan diferentes lenguajes para comunicar el riesgo y tienen diferentes perspectivas de la gravedad de la enfermedad mental. Las barreras organizacionales para el acceso incluyen umbrales poco claros para incrementar gradualmente la atención y una infraestructura deficiente para compartir información¹⁸⁷.

Las meta-síntesis cualitativas de estudios en mujeres con enfermedades mentales informan sobre varias barreras adicionales para la identificación e intervención efectivas: miedo al estigma, miedo a la pérdida de la custodia y ansiedad por la prescripción de medicamentos psicótrópos debido a la preocupación sobre la exposición del feto^{157,188}.

Atención de salud mental perinatal comunitaria y ambulatoria

Es poco lo que se sabe en la actualidad con respecto a qué modelos de servicio comunitario apoyarían mejor a las mujeres en toda la gama de diagnósticos y necesidades complejas. La investigación cualitativa ha revelado que, si bien las mujeres generalmente aprecian la adaptación de la

atención a sus necesidades perinatales específicas, también destacan que la atención por equipos especializados puede significar la interrupción de la continuidad en la asistencia comunitaria¹⁸⁹.

Estudios en entornos obstétricos de EE.UU. refieren una mejora significativamente mayor en la depresión durante el embarazo y posparto, en comparación con la asistencia habitual, donde la atención colaborativa integradora incluye una sesión de participación, evaluación por un coordinador asistencial, elección del apoyo con medicación antidepresiva o psicoterapia, y apoyo para las citas perdidas^{141,190}.

Es necesario desarrollar y evaluar modelos de atención colaborativa en entornos psiquiátricos que sirvan de enlace entre maternidad, atención primaria, atención psiquiátrica comunitaria genérica y atención especializada en salud mental perinatal, para mujeres con trastornos mentales perinatales.

Los modelos actuales de servicios especializados de salud mental perinatal a menudo excluyen a ciertos grupos (p. ej., mujeres con problemas comórbidos de abuso de sustancias y/o trastornos de la personalidad o experiencias de traspaso de niños a los servicios sociales)¹⁹¹. Ha habido muy poca investigación sobre cómo los servicios pueden ayudar mejor a las mujeres con necesidades complejas de salud mental que probablemente tengan un impacto en madre e hijo. Las mujeres a menudo tienen un antecedente de trauma del desarrollo, que incluye separación de sus propios padres, que pueden haber sido violentos y abusivos, y otras experiencias de maltrato infantil¹⁹².

Asimismo, hay relativamente escasa investigación sobre los servicios para mujeres con esquizofrenia y trastornos afines quienes, a pesar de alguna evidencia de reducción de la fertilidad, es probable que queden embarazadas en algún momento de sus vidas^{193,194} y, desde una perspectiva de derechos humanos, tengan derecho a la vida familiar, con apoyo si es necesario siempre que sea posible, garantizando al mismo tiempo la protección de los hijos.

En la práctica, muchos países no cuentan con profesionales capacitados específicamente para el periodo perinatal. Los estudios cualitativos sugieren que recibir intervenciones por parte de los servicios genéricos puede ser percibido como poco útil por las mujeres^{189,195}, en parte debido a la incapacidad de los terapeutas para comprender el impacto potencial de los trastornos mentales en el funcionamiento

materno¹⁹⁵, y a las deficientes instalaciones para los bebés^{169,195}; sin embargo, como demuestran los ECA en los LMIC, es posible el cambio de funciones si se capacita adecuadamente al personal¹⁹⁶.

Cuando se dispone de servicios comunitarios especializados de salud mental perinatal, todavía no se ha dilucidado la combinación óptima de habilidades de dichos servicios. En el Reino Unido, por ejemplo, los equipos comunitarios multidisciplinarios de salud mental perinatal actualmente suelen incluir la mayoría, si no todos, de los siguientes: psiquiatras, psicólogos, enfermeras de salud mental, trabajadores sociales, enfermeras, terapeuta ocupacional y farmacéutico especialista. Las intervenciones incluyen psicoterapias, medicamentos, apoyo en la relación con el bebé y planificación de la asistencia, para mujeres con antecedentes de enfermedades moderadas a graves que puedan recaer en el periodo posnatal. Los servicios también han ampliado recientemente su competencia para la evaluación de la salud mental de las parejas¹⁹⁶. Se está investigando la eficacia de estos equipos. Sin embargo, puesto que el personal de servicios genéricos debe abordar las necesidades de mujeres en edad fértil, existe un riesgo potencial de que dichos servicios de salud mental perinatal descalifiquen al personal en atención comunitaria y genérica.

Se necesita más evidencia para determinar si la ampliación de los servicios al segundo año después del nacimiento es eficaz y rentable. Sin embargo, la evidencia cuantitativa y cualitativa respalda la idea de que el segundo año después del nacimiento es un momento importante para la intervención. Hay evidencia de necesidades de atención después del alta de la atención hospitalaria¹⁹⁷, aumento de los síntomas en los años 1-4 posparto¹⁹⁸, un periodo de riesgo continuado de suicidio más allá del primer año después del nacimiento⁴⁵ y la importancia de los primeros 1001 días del niño (desde la concepción hasta los 2 años de edad)¹⁹⁹. Esta evidencia también resalta la importancia de la atención psiquiátrica genérica que necesita “pensar en la familia” después de los primeros dos años posparto.

Atención intrahospitalaria

La oferta de unidades psiquiátricas intrahospitalarias para madre e hijo varía considerablemente en todo el mundo²⁰⁰. Sin embargo, se han establecido estas unidades en varios países europeos, Australia y, más

recientemente, Sri Lanka, India, Estados Unidos y Nueva Zelanda.

Las unidades para madre e hijo brindan atención de salud mental a las madres, junto con el cuidado del bebé, y tienen como objetivo tratar la enfermedad mental de la madre y promover la facilitación de las interacciones madre-hijo²⁰⁰.

El consenso sobre la estructura y la dotación de personal de estas unidades varía a nivel internacional, pero jurisdicciones individuales han elaborado una guía sobre la combinación de habilidades y el número mínimo de camas necesarias para retener las habilidades especializadas^{201,202}. También existen diferencias en la naturaleza de la atención al lactante (que varía desde la atención brindada por enfermeras, familias que proporcionan atención también dentro de la unidad, hasta la falta de instalaciones para ingresar a bebés durante la noche, de manera que los bebés son cuidados en el hogar excepto por algunas horas cada día en la unidad)²⁰³⁻²⁰⁵.

Las evaluaciones previas y posteriores a los resultados de atención clínica y social de pacientes que acuden a las unidades materno-infantiles indican mejoras considerables en el momento del alta^{203,205}. Sin embargo, el grado de mejora se ve afectado negativamente por factores clínicos y demográficos clave, como el diagnóstico de esquizofrenia o trastorno de la personalidad, escaso apoyo social y un bajo nivel socioeconómico²⁰⁶.

Recientemente hemos completado el primer estudio utilizando un diseño cuasi-experimental para examinar la efectividad y rentabilidad de las unidades materno-infantiles en comparación con las salas psiquiátricas agudas genéricas o los equipos de resolución de crisis (equipos disponibles diariamente que proporcionan tratamiento intensivo en el domicilio)²⁰⁷. Se está realizando un análisis para evaluar la efectividad de las unidades materno-infantiles para reducir las tasas de reingreso y otros resultados, incluida la mejora de la calidad de las interacciones madre-hijo un mes después del alta.

IMPLICACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Se ha observado que la investigación en salud mental perinatal es cada vez más decisiva para la salud mental pública, pero las brechas de evidencia significan que hay necesidad de:

- ECAs a gran escala sobre la eficacia y rentabilidad de las intervenciones para

toda la gama de trastornos, incluidos TEPT complejo, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos de ansiedad, autismo y psicosis, durante el embarazo y después del nacimiento;

- Estudios de intervención en mujeres con trastornos mentales perinatales que tengan resultados obstétricos/gestacionales adversos: la investigación obstétrica (p. ej., ECA sobre el cese del tabaquismo en el embarazo) debe incluir mejores parámetros de salud mental perinatal (para investigar si esto afecta la eficacia y seguridad del tratamiento), y se deben realizar ECAs de intervenciones obstétricas modificadas para esta población (en particular, intervenciones complejas que aborden la multimorbilidad);
- Investigación sobre cómo apoyar las dificultades de los padres, incluido el apoyo a las mujeres que sufren la pérdida de la custodia;
- Investigación sobre cómo mejorar el acceso al tratamiento de mujeres con dificultades debido a factores como pobreza, racismo, estigma, violencia interpersonal;
- Investigación sobre intervenciones de salud pública para combatir el estigma y abordar las causas subyacentes de los trastornos mentales perinatales;
- Enfoques estructurados para evaluar programas de implementación a gran escala, que aborden no solo el mantenimiento de la fidelidad de las intervenciones, sino también cómo facilitar el cambio de sistemas con soluciones contextuales locales.

El trabajo metodológico necesario incluye:

- Mejor medición (adaptando el uso de instrumentos actuales y/o el desarrollo de nuevos instrumentos, cuando sea necesario, para el periodo perinatal, con evaluación sólida de sus propiedades psicométricas);
- Desarrollo de una o más series de criterios de valoración, con la participación de mujeres con experiencia vivida de trastornos;
- Desarrollo de métodos para que los resultados relacionados con la salud física y mental infantil puedan incluirse en los análisis de rentabilidad de las intervenciones para trastornos mentales perinatales²⁰⁸;
- Uso más sistemático de herramientas al diseñar y evaluar estudios en revisiones sistemáticas (p. ej., ROBINS-I²⁰⁹ para estudios observacionales de resultados de medicación en el embarazo;

TIDieR²¹⁰ para estudios de intervenciones psicosociales);

- Uso de metaanálisis con datos de participantes individuales, cuando sea posible, para facilitar el ajuste sistemático respecto a factores de confusión conocidos y aumentar la precisión de las estimaciones.

CONCLUSIONES

Los servicios psiquiátricos genéricos siempre atenderán a mujeres en edad fértil, muchas de las cuales quedarán embarazadas, a veces de manera planificada y a veces sin planificación, y tendrán hijos. Por lo tanto, los profesionales de salud mental en los servicios genéricos deben estar capacitados para “pensar en la familia”, de manera que puedan proporcionar atención con una óptica del curso de la vida, teniendo en cuenta los embarazos y las familias. Es probable que la atención de salud mental perinatal especializada, co-diseñada y eficaz, cuando esté disponible, tenga un impacto en la morbilidad psicológica de las mujeres y sus hijos, pero se sabe muy poco sobre la mejor manera de prestar esta atención.

Las estrategias preconcepcionales y de salud pública pueden tener el máximo impacto en la salud de la población, pero es probable que la inversión en servicios de salud mental perinatal, particularmente cuando se sustenta en una base de evidencia más amplia sobre las intervenciones, reduzca el sufrimiento de las mujeres y tenga un impacto positivo en sus familias.

AGRADECIMIENTOS

L. Howard recibe apoyo salarial del National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre at the South London y del Maudsley NHS Foundation Trust/King's College London. También recibe financiación con beca para programas de investigación perinatal del NIHR. H. Khalifeh recibe apoyo salarial de la South London y del Maudsley NHS Foundation Trust.

BIBLIOGRAFÍA

1. GOV.UK. Prime Minister pledges a revolution in mental health treatment. <https://www.gov.uk>.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.

3. Austin MP, Highet N, and the Expert Working Group. Mental health care in the perinatal period: Australian clinical practice guideline. Melbourne: Centre of Perinatal Excellence, 2017.
4. Connellan K, Bartholomaeus C, Due C et al. A systematic review of research on psychiatric mother-baby units. *Arch Womens Ment Health* 2017;20:373-88.
5. Jones I, Chandra PS, Dazzan P et al. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet* 2014;384:1789-99.
6. Howard LM, Molyneaux E, Dennis CL et al. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *Lancet* 2014;384:1775-88.
7. Stein A, Pearson RM, Goodman SH et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet* 2014;384:1800-19.
8. Bauer A, Knapp M, Parsonage M. Lifetime costs of perinatal anxiety and depression. *J Affect Disord* 2016;192:83-90.
9. World Health Organization. Maternal mental health. www.who.int.
10. Putnam KT, Wilcox M, Robertson-Blackmore E et al. Clinical phenotypes of perinatal depression and time of symptom onset: analysis of data from an international consortium. *Lancet Psychiatry* 2017;4:477-85.
11. Munk-Olsen T, Maegbaek ML, Johannsen BM et al. Perinatal psychiatric episodes: a population-based study on treatment incidence and prevalence. *Transl Psychiatry* 2016;6:e919.
12. Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 1987;150:662-73.
13. Woody CA, Ferrari AJ, Siskind DJ et al. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *J Affect Disord* 2017;219:86-92.
14. Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T et al. Risk of postpartum relapse in bipolar disorder and postpartum psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016;173:117-27.
15. Munk-Olsen T, Laursen TM, Pedersen CB et al. New parents and mental disorders – a population-based register study. *JAMA* 2006;296:2582-9.
16. Russell EJ, Fawcett JM, Mazmanian D. Risk of obsessive-compulsive disorder in pregnant and postpartum women: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2013;74:377-85.
17. Wisner KL, Sit D KY, McShea MC et al. Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings. *JAMA Psychiatry* 2013;70:490-8.
18. Patton GC, Romaniuk H, Spry E et al. Prediction of perinatal depression from adolescence and before conception (VIHCS): 20-year prospective cohort study. *Lancet* 2015;386:875-83.
19. Shorey S, Chee CYI, Ng ED et al. Prevalence and incidence of postpartum depression among healthy mothers: a systematic review and metaanalysis. *J Psychiatr Res* 2018;104:235-48.
20. Fisher J, Cabral de Mello M, Patel P et al. Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low- and lower-middle-income countries: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2012;90:139-49H.
21. Dennis CL, Falah-Hassani K, Shiri R. Prevalence of antenatal and postnatal anxiety: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017;210:315-23.

22. Fawcett EJ, Fairbrother N, Cox ML et al. The prevalence of anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period: a multivariate Bayesian meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2019;80:18r12527.
23. Micali N, Treasure J, Simonoff E. Eating disorders symptoms in pregnancy: a longitudinal study of women with recent and past eating disorders and obesity. *J Psychosom Res* 2007;63:297-303.
24. Stevens A, Goossens PJJ, Knoppert-van der Klein EAM et al. Risk of recurrence of mood disorders during pregnancy and the impact of medication: a systematic review. *J Affect Disord* 2019;249:96-103.
25. Salim M, Sharma V, Anderson KK. Recurrence of bipolar disorder during pregnancy: a systematic review. *Arch Womens Ment Health* 2018;21:475-9.
26. Taylor CL, Broadbent M, Khondoker M et al. Predictors of severe relapse in pregnant women with psychotic or bipolar disorders. *J Psychiatr Res* 2018;104:100-7.
27. Abel KM, Hope H, Swift E et al. Prevalence of maternal mental illness among children and adolescents in the UK between 2005 and 2017: a national retrospective cohort analysis. *Lancet Public Health* 2019;4:e291-300.
28. McManus S, Gunnell D, Cooper C et al. Prevalence of non-suicidal self-harm and service contact in England, 2000-14: repeated cross-sectional surveys of the general population. *Lancet Psychiatry* 2019;6:573-81.
29. Pearson R, Carnegie R, Cree C et al. Prevalence of prenatal depression symptoms among 2 generations of pregnant mothers: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *JAMA Netw Open* 2018;1:e180725.
30. Estrin GL, Ryan EG, Trevillion K et al. Young pregnant women and risk for mental disorders: findings from an early pregnancy cohort. *Br J Psych Open* 2019;5:e21.
31. Popova S, Lange S, Probst C et al. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017;5:e290-9.
32. Knight M, Bunch K, Tuffnell D et al (eds). *Saving lives, improving mothers' care – lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2014-16*. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford, 2018.
33. Leach LS, Poyser C, Cooklin AR et al. Prevalence and course of anxiety disorders (and symptom levels) in men across the perinatal period: a systematic review. *J Affect Disord* 2016;190:675-86.
34. Cameron EE, Sedov ID, Tomfohr-Madsen LM. Prevalence of paternal depression in pregnancy and the postpartum: an updated meta-analysis. *J Affect Disord* 2016;206:189-203.
35. Munk-Olsen T, Laursen TM, Pedersen CB et al. Family and partner psychopathology and the risk of postpartum mental disorders. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1947-53.
36. Barker B, Iles JE, Ramchandani PG. Fathers, fathering and child psychopathology. *Curr Opin Psychol* 2017;15:87-92.
37. Sweeney S, MacBeth A. The effects of paternal depression on child and adolescent outcomes: a systematic review. *J Affect Disord* 2016;205:44-59.
38. Ayers S, Bond R, Webb R et al. Perinatal mental health and risk of child maltreatment: a systematic review and meta-analysis. *Child Abuse Neglect* 2019;98:104172.
39. Palladino C, Singh V, Campbell J et al. Homicide and suicide during the perinatal period: findings from the National Violent Death Reporting System. *Obstet Gynecol* 2011;118:1056-63.
40. Grigoriadis S, Wilton A, Kurdyak P et al. Perinatal suicide in Ontario, Canada: a 15-year population-based study. *Can Med Assoc J* 2017;189:E1085-92.
41. Fuhr D, Calvert C, Ronsmans C et al. Contribution of suicide and injuries to pregnancy-related mortality in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2014;1:213-25.
42. World Health Organization. *The WHO application of ICD-10 to deaths during pregnancy, childbirth and puerperium: ICD-MM*. Geneva: World Health Organization, 2012.
43. Johannsen B, Larsen J, Laursen T et al. All-cause mortality in women with severe postpartum psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 2016;173:635-42.
44. Khalifeh H, Hunt I, Appleby L et al. Suicide in perinatal and non-perinatal women in contact with psychiatric services: 15 year findings from a UK national inquiry. *Lancet Psychiatry* 2016;3:233-42.
45. Johannsen B, Larsen J, Laursen T et al. Self-harm in women with postpartum mental disorders. *Psychol Med* 2020;50:1563-9.
46. Ayre K, Dutta R, Howard L. Perinatal self-harm: an overlooked public health issue. *Lancet Public Health* 2019;4:e125.
47. Ayre K, Gordon H, Dutta R et al. The prevalence and correlates of self-harm in the perinatal period: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2019;81:e19r12773.
48. Taylor CL, van Ravesteyn LM, van den Berg MP et al. The prevalence and correlates of self-harm in pregnant women with psychotic disorder and bipolar disorder. *Arch Womens Ment Health* 2016;19:909-15.
49. Hall C, Molyneaux E, Gordon H et al. The association between a history of self-harm and mental disorders in pregnancy. *J Affect Disord* 2019;258:159-62.
50. Borschmann R, Molyneaux E, Spry E et al. Preconception self-harm, maternal mental health and mother-infant bonding problems: a 20-year prospective cohort study. *Psychol Med* 2019;49:2727-35.
51. Mitchell J, Goodman J. Comparative effects of antidepressant medications and untreated major depression on pregnancy outcomes: a systematic review. *Arch Womens Ment Health* 2018;21:505-16.
52. Jarde A, Morais M, Kingston D et al. Neonatal outcomes in women with untreated antenatal depression compared with women without depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:826-37.
53. Rusner M, Berg M, Begley C. Bipolar disorder in pregnancy and childbirth: a systematic review of outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:331.
54. Vigod SN, Kurdyak PA, Dennis CL et al. Maternal and newborn outcomes among women with schizophrenia: a retrospective population-based cohort study. *BJOG* 2014;121:566-74.
55. McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *J Psychopharmacol* 2017;31:519-52.
56. Lin HC, Chen IJ, Chen YH et al. Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: does the use of antipsychotics make a difference? *Schizophr Res* 2010;116:55-60.
57. Howard LM, Oram S, Galley H et al. Domestic violence and perinatal mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2013;10:e1001452.
58. Aktar E, Qu J, Lawrence PJ et al. Fetal and infant outcomes in the offspring of parents with perinatal mental disorders: earliest influences. *Front Psychiatry* 2019;10:391.
59. Eassey KE, Dyer ML, Timpson NJ et al. Prenatal alcohol exposure and offspring mental health: a systematic review. *Drug Alcohol Depend* 2019;197:344-53.
60. Mamluk L, Jones T, Ijaz S et al. Evidence of detrimental effects of prenatal alcohol exposure on offspring birthweight and neurodevelopment from a systematic review of quasi-experimental studies. *Int J Epidemiol* (in press).
61. Glover V. Prenatal stress and its effects on the fetus and the child: possible underlying biological mechanisms. *Adv Neurobiol* 2015;10:269-83.
62. Brummelte S, Mc Glanaghy E, Bonnin A et al. Developmental changes in serotonin signaling: implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience* 2017;342:212-31.
63. Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Prenatal stress, development, health and disease risk: a psychobiological perspective – 2015 Curt Richter Award Paper. *Psychoneuroendocrinology* 2015;62:366-75.
64. Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: implications for neuropsychiatric disorders. *Science* 2016;353:772-7.
65. Suri R, Lin AS, Cohen LS et al. Acute and longterm behavioral outcome of infants and children exposed in utero to either maternal depression or antidepressants: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e1142-52.
66. Rees S, Channon S, Waters CS. The impact of maternal prenatal and postnatal anxiety on children's emotional problems: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2019;28:257-80.
67. Nath S, Pearson R, Moran P et al. The association between prenatal maternal anxiety disorders and postpartum perceived and observed mother-infant relationship quality. *J Anxiety Disord* 2019;68:102148.
68. Nath S, Pearson R, Moran P et al. Maternal personality traits, antenatal depressive symptoms and the postpartum mother-infant relationship: a prospective observational study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2020;55:621-34.
69. Conroy S, Pariante CM, Marks MN et al. Maternal psychopathology and infant development at 18 months: the impact of maternal personality disorder and depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:51-61.
70. Cook N, Ayers S, Horsch A. Maternal post-traumatic stress disorder during the perinatal period and child outcomes: a systematic review. *J Affect Disord* 2018;225:18-31.
71. Micali N, Stahl D, Treasure J et al. Childhood psychopathology in children of women with eating disorders: understanding risk mechanisms. *J Child Psychol Psychiatry* 2014;55:124-34.
72. van Ijzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ. Bridges across the intergenerational transmission of attachment gap. *Curr Opin Psychol* 2019;25:31-6.

73. Erickson N, Julian M, Muzik M. Perinatal depression, PTSD, and trauma: impact on mother-infant attachment and interventions to mitigate the transmission of risk. *Int Rev Psychiatry* 2019;31:245-63.
74. Fearon R, Bakermans-Kranenburg MJ, Van IJzendoorn MH et al. The significance of insecure attachment and disorganization in the development of children's externalizing behavior: a meta-analytic study. *Child Dev* 2010;81:435-56.
75. Groh AM, Roisman GI, van IJzendoorn MH et al. The significance of insecure and disorganized attachment for children's internalizing symptoms: a meta-analytic study. *Child Dev* 2012;83:591-610.
76. Barker E, Copeland W, Maughan B et al. Relative impact of maternal depression and associated risk factors on offspring psychopathology. *Br J Psychiatry* 2012;200:124-9.
77. Jacques N, de Mola CL, Joseph G et al. Prenatal and postnatal maternal depression and infant hospitalization and mortality in the first year of life: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2019;243:201-8.
78. Waqas A, Elhady M, Surya Dila KA et al. Association between maternal depression and risk of infant diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Public Health* 2018;159:78-88.
79. Patel V, Rahman A, Jacob KS et al. Effect of maternal mental health on infant growth in low income countries: new evidence from South Asia. *BMJ* 2004;328:820-3.
80. Rahman A, Bunn J, Lovel H et al. Maternal depression increases infant risk of diarrhoeal illness: a cohort study. *Arch Dis Childhood* 2007;92:24-8.
81. Dennis C, Hodnett E. Psychosocial and psychological interventions for treating postpartum depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;17:CD006116.
82. Camacho EM, Shields GE. Cost-effectiveness of interventions for perinatal anxiety and/or depression: a systematic review. *BMJ Open* 2018;8:e022022.
83. Milgrom J, Danaher BG, Gemmill AW et al. Internet cognitive behavioral therapy for women with postnatal depression: a randomized controlled trial of MumMoodBooster. *J Med Int Res* 2016;18:e54.
84. O'Mahen HA, Woodford J, McGinley J et al. Internet-based behavioral activation-treatment for postnatal depression (Netmums): a randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2013;150:814-22.
85. Lau Y, Htun TP, Wong SN et al. Therapist-supported Internet-based cognitive behavior therapy for stress, anxiety, and depressive symptoms among postpartum women: a systematic review and meta-analysis. *J Med Int Res* 2017;19:e138.
86. van Ravesteyn LM, Lambregtse-van den Berg MP, Hoogendijk WJ et al. Interventions to treat mental disorders during pregnancy: a systematic review and multiple treatment meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0173397.
87. Trevillion K, Ryan E, Pickles A et al. An exploratory parallel-group randomised controlled trial of antenatal Guided Self-Help (plus usual care) versus usual care alone for pregnant women with depression: DAWN trial. *J Affect Disord* 2020;261:187-97.
88. Milgrom J, Schembri C, Ericksen J et al. Towards parenthood: an antenatal intervention to reduce depression, anxiety and parenting difficulties. *J Affect Disord* 2011;130:385-94.
89. Sockol LE. A systematic review and meta-analysis of interpersonal psychotherapy for perinatal women. *J Affect Disord* 2018;232:316-28.
90. Lilliecreutz C, Josefsson A, Sydsjö G. An open trial with cognitive behavioral therapy for blood- and injection phobia in pregnant women – a group intervention program. *Arch Womens Ment Health* 2010;13:259-65.
91. Shaw RJ, St John N, Lilo EA et al. Prevention of traumatic stress in mothers with preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013;132:e886-94.
92. Koochaki M, Mahmoodi Z, Esmaelzadeh-Saeieh S et al. The effect of cognitive-behavioral counseling on anxiety in the mothers of infants in the NICU: a randomized controlled trial. *F1000Res* 2017;6:1679.
93. Challacombe F, Salkovskis P, Woolgar M et al. A pilot randomized controlled trial of time-intensive cognitive-behaviour therapy for postpartum obsessive-compulsive disorder: effects on maternal symptoms, mother-infant interactions and attachment. *Psychol Med* 2017;47:1478-88.
94. Chamberlain C, Gee G, Harfield S et al. Parenting after a history of childhood maltreatment: a scoping review and map of evidence in the perinatal period. *PLoS One* 2019;14:e0213460.
95. Jahanfar S, Howard LM, Medley N. Interventions for preventing or reducing domestic violence against pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD009414.
96. Rahman A, Malik A, Sikander S et al. Cognitive behaviour therapy-based intervention by community health workers for mothers with depression and their infants in rural Pakistan: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:902-9.
97. Fuhr D, Weobong B, Lazarus A et al. Delivering the Thinking Healthy Programme for perinatal depression through peers: an individually randomised controlled trial in India. *Lancet Psychiatry* 2019;6:115-27.
98. Gajaria A, Ravindran A. Interventions for perinatal depression in low and middle-income countries: a systematic review. *Asian J Psychiatry* 2018;37:112-20.
99. Lund C, Schneider M, Garman EC et al. Task-sharing of psychological treatment for antenatal depression in Khayelitsha, South Africa: effects on antenatal and postnatal outcomes in an individual randomised controlled trial. *Behav Res Ther* 2020;130:103466.
100. Rahman A, Fisher J, Bower P et al. Interventions for common perinatal mental disorders in women in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2013;91:593-601.
101. Milgrom J, Holt C, Ross J et al. Feasibility study and pilot randomised trial of an antenatal depression treatment with infant follow-up. *Arch Womens Ment Health* 2015;18:717-30.
102. Fonagy P, Luyten P. Fidelity vs. flexibility in the implementation of psychotherapies: time to move on. *World Psychiatry* 2019;18:270-1.
103. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS et al. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999-2012. *JAMA* 2015;314:1818-31.
104. Boyd A, Van de Velde S, Pivette M et al. Gender differences in psychotropic use across Europe: results from a large cross-sectional, population-based study. *Eur Psychiatry* 2015;30:778-88.
105. Thunander Sundbom L, Bingeors K, Hedborg K et al. Are men under-treated and women overtreated with antidepressants? Findings from a cross-sectional survey in Sweden. *BJPsych Bull* 2017;41:145-50.
106. Jack RH, Hollis C, Coupland C et al. Trends in antidepressant prescriptions in children and young people in England, 1998-2017: protocol of a cohort study using linked primary care and secondary care datasets. *Evid Based Ment Health* 2019;22:129-33.
107. Heinonen E, Szymanska-von Schultz B, Kalso V et al. MAGDALENA: study protocol of a randomised, placebo-controlled trial on cognitive development at 2 years of age in children exposed to SSRI in utero. *BMJ Open* 2018;8:e023281.
108. Petersen I, Gilbert RE, Evans SJ et al. Pregnancy as a major determinant for discontinuation of antidepressants: an analysis of data from the Health Improvement Network. *J Clin Psychiatry* 2011;72:979-85.
109. Petersen I, McCrea RL, Osborn DJP et al. Discontinuation of antipsychotic medication in pregnancy: a cohort study. *Schizophr Res* 2014;159:218-25.
110. Leong C, Raymond C, Chateau D et al. Psychotropic drug use before, during, and after pregnancy: a population-based study in a Canadian cohort (2001-2013). *Can J Psychiatry* 2017;62:543-50.
111. Yonkers KA, Gotman N, Smith MV et al. Does antidepressant use attenuate the risk of a major depressive episode in pregnancy? *Epidemiology* 2011;22:848-54.
112. Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Paterno E et al. Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry* 2016;73:938-46.
113. Cohen LS, Altschuler LL, Harlow BL et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006;295:499-507.
114. Taylor C, Stewart R, Howard L. Relapse in the first three months postpartum in women with history of serious mental illness. *Schizophr Res* 2019;204:46-54.
115. Cipriani A, Tomlinson A. Providing the most appropriate care to our individual patients. *Evid Based Ment Health* 2019;22:1-2.
116. Petersen I, McCrea RL, Lupattelli A et al. Women's perception of risks of adverse fetal pregnancy outcomes: a large-scale multinational survey. *BMJ Open* 2015;5:e007390.
117. Bonari L, Koren G, Einarson TR et al. Use of antidepressants by pregnant women: evaluation of perception of risk, efficacy of evidence based counseling and determinants of decision making. *Arch Womens Ment Health* 2005;8:214-20.
118. Vigod SN, Hussain-Shamsy N, Stewart DE et al. A patient decision aid for antidepressant use in pregnancy: pilot randomised controlled trial. *J Affect Disord* 2019;251:91-9.
119. Khalifeh H, Molyneaux E, Brauer R et al. Patient decision aids for antidepressant use in pregnancy: a pilot randomised controlled trial in the UK. *BJGP Open* (in press).
120. Oberlander TF, Zwaigenbaum L. Disentangling maternal depression and antidepressant use during pregnancy as risks for autism in children. *JAMA* 2017;317:1533-4.
121. Iacobucci G. MHRA bans valproate prescribing for women not in pregnancy prevention programme. *BMJ* 2018;361:k1823.
122. Gao SY, Wu QJ, Sun C et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births. *BMC Med* 2018; 16:205.

123. Sujan AC, Rickert ME, Öberg A et al. Associations of maternal antidepressant use during the first trimester of pregnancy with preterm birth, small for gestational age, autism spectrum disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA* 2017;317:1553-62.
124. Huybrechts KF, Sanghani RS, Avorn J et al. Pre term birth and antidepressant medication use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e92778.
125. Dragioti E, Solmi M, Favaro A et al. Association of antidepressant use with adverse health outcomes: a systematic umbrella review. *JAMA Psychiatry* 2019;76:1241-55.
126. Masarwa R, Bar-Oz B, Gorelik E et al. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors and risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:57.e1-13.
127. Sujan AC, Öberg AS, Quinn PD et al. Annual research review: maternal antidepressant use during pregnancy and offspring neurodevelopmental problems – a critical review and recommendations for future research. *J Child Psychol Psychiatry* 2019;60:356-76.
128. Man KK, Tong HH, Wong LY et al. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in children: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;49:82-9.
129. Morales DR, Slattery J, Evans S et al. Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: systematic review of observational studies and methodological considerations. *BMC Med* 2018;16:6.
130. Kim JY, Son MJ, Son CY et al. Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: an umbrella review of the evidence. *Lancet Psychiatry* 2019;6:590-600.
131. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL et al. Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 2018;79:16cs10905.
132. Kim DR, Wang E, McGeehan B et al. Randomized controlled trial of transcranial magnetic stimulation in pregnant women with major depressive disorder. *Brain Stimul* 2019;12:96-102.
133. Walton N, Maguire J. Allopregnanolone-based treatments for postpartum depression: why/how do they work? *Neurobiol Stress* 2019;11:100198.
134. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenberger R et al. Brexanolone injection in postpartum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet* 2018;392:1058-70.
135. Wisner KL, Stika CS, Ciolino JD. The first Food and Drug Administration-indicated drug for postpartum depression – brexanolone. *JAMA Psychiatry* 2019;76:1001-2.
136. Cuijpers P. Targets and outcomes of psychotherapies for mental disorders: an overview. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
137. Cox JL, Holden J, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1987;150:782-86.
138. Thombs BD, Benedetti A, Kloda LA et al. Diagnostic accuracy of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) for detecting major depression in pregnant and postnatal women: protocol for a systematic review and individual patient data meta-analyses. *BMJ Open* 2015;5:e009742.
139. Shrestha SD, Pradhan R, Tran TD et al. Reliability and validity of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) for detecting perinatal common mental disorders (PCMDs) among women in low-and lower-middle-income countries: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:72.
140. Heslin M, Chua KC, Trevillion K et al. Psychometric properties of the five-level EuroQoL-5 dimension and Short Form-6 dimension measures of health-related quality of life in a population of pregnant women with depression. *BJPsych Open* 2019;5:e88.
141. Grote NK, Katon WJ, Russo JE et al. Collaborative care for perinatal depression in socioeconomically disadvantaged women: a randomized trial. *Depress Anxiety* 2015;32:821-34.
142. Kiely M, El-Mohandes AA, El-Khorazaty MN et al. An integrated intervention to reduce intimate partner violence in pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2010;115:273-83.
143. COMET Initiative. Core outcome measures in effectiveness trials. www.comet-initiative.org.
144. Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services. Interest in participation of the development of a core outcome set for treatment of perinatal depression. www.sbu.se.
145. Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services. Interaction therapy for preterm infants and their parents. www.sbu.se.
146. Flach C, Leese M, Heron J et al. Antenatal domestic violence, maternal mental health and subsequent child behaviour: a cohort study. *BJOG* 2011;118:1383-91.
147. Weissman MM, Pilowsky DJ, Wickramaratne PJ et al. Remissions in maternal depression and child psychopathology: a STAR*D-child report. *JAMA* 2006;295:1389-98.
148. Stein A, Netsi E, Lawrence PJ et al. Mitigating the effect of persistent postnatal depression on child outcomes through an intervention to treat depression and improve parenting: a randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2018;5:134-44.
149. Howard LM, Challacombe F. Effective treatment of postnatal depression is associated with normal child development. *Lancet Psychiatry* 2018;5:95-7.
150. Spry E, Moreno-Betancur M, Becker D et al. Maternal mental health and infant emotional reactivity: a 20-year two-cohort study of pre-conception and perinatal exposures. *Psychol Med* 2020;50:827-37.
151. Pearson R, Campbell A, Howard L et al. Impact of dysfunctional maternal personality traits on risk of offspring depression, anxiety and self-harm at age 18 years: a population-based longitudinal study. *Psychol Med* 2018;48:50-60.
152. Spry E, Olsson CA, Hearps SJ et al. The Victorian Intergenerational Health Cohort Study (VI-HCS): study design of a preconception cohort from parent adolescence to offspring childhood. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2020;34:86-98.
153. Wilson C, Howard LM, Reynolds RM et al. Preconception health. *Lancet* 2018;392:2266-7.
154. World Health Organization. Preconception care: maximizing the gains for maternal and child health. Geneva: World Health Organization, 2013.
155. Dolman C, Jones I, Howard L. Women with bipolar disorder and pregnancy: factors influencing their decision-making. *BrJPsych Open* 2016;2:294-300.
156. Stevens AWMM, Daggenvoorde TH, van der Klis SMD et al. Thoughts and considerations of women with bipolar disorder about family planning and pregnancy: a qualitative study. *J Am Psychiatr Nurs Assoc* 2018;24:118-26.
157. Anke TM, Slinning K, Skjelstad DV. "What if I get ill?" Perinatal concerns and preparations in primi- and multiparous women with bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord* 2019;7:7.
158. Stevenson F, Hamilton S, Pinfold V et al. Decisions about the use of psychotropic medication during pregnancy: a qualitative study. *BMJ Open* 2016;6:e010130.
159. Dolman C, Jones I, Howard LM. Pre-conception to parenting: a systematic review and meta-synthesis of the qualitative literature on motherhood for women with severe mental illness. *Arch Womens Ment Health* 2013;16:173-96.
160. Holmes S. Responses to warnings about the impact of eating disorders on fertility: a qualitative study. *Sociol Health Illn* 2018;40:670-86.
161. Catalao R, Mann S, Wilson C et al. Preconception care in mental health services: planning for a better future. *Br J Psychiatry* 2020;216:180-1.
162. Shim RS, Compton MT. Addressing the social determinants of mental health: if not now, when? If not us, who? *Psychiatr Serv* 2018;69:844-6.
163. Lund C, Brooke-Sumner C, Baingana F et al. Social determinants of mental disorders and the Sustainable Development Goals: a systematic review of reviews. *Lancet Psychiatry* 2018;5:357-69.
164. Ormel J, Cuijpers P, Jorm AF et al. Prevention of depression will only succeed when it is structurally embedded and targets big determinants. *World Psychiatry* 2019;18:111-2.
165. Richardson SS, Daniels CR, Gillman MW et al. Society: don't blame the mothers. *Nature News* 2014;512:131.
166. Rominov H, Pilkington PD, Giallo R et al. A systematic review of interventions targeting paternal mental health in the perinatal period. *Infant Ment Health J* 2016;37:289-301.
167. Cluxton-Keller F, Bruce ML. Clinical effectiveness of family therapeutic interventions in the prevention and treatment of perinatal depression: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0198730.
168. Lever Taylor B, Billings J, Morant N et al. How do women's partners view perinatal mental health services? A qualitative meta-synthesis. *Clin Psychol Psychother* 2018;25:112-9.
169. Lever Taylor B, Billings J, Morant N et al. Experiences of how services supporting women with perinatal mental health difficulties work with their families: a qualitative study in England. *BMJ Open* 2019;9:e030208.
170. McCracken K, Priest S, FitzSimons A et al. Evaluation of Pause, July 2017. London: Department for Education, 2017.
171. Byatt N, Xu W, Levin LL et al. Perinatal depression care pathway for obstetric settings. *Int Rev Psychiatry* 2019;31:210-28.
172. Chaudron LH, Wisner KL. Perinatal depression screening: let's not throw the baby out with the bath water! *J Psychosom Res* 2014;76:489-91.
173. Gemmill AW. The long gestation of screening programmes for perinatal depressive disorders. *J Psychosom Res* 2014;77:242-3.
174. Thombs BD, Arthurs E, Coronado-Montoya S et al. Depression screening and patient outcomes in pregnancy or postpartum: a systematic review. *J Psychosom Res* 2014;76:433-46.

175. Thombs BD, Saadat N, Riehm KE et al. Consistency and sources of divergence in recommendations on screening with questionnaires for presently experienced health problems or symptoms: a comparison of recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care, UK National Screening Committee, and US Preventive Services Task Force. *BMC Med* 2017;15:150.
176. Hamel C, Lang E, Morissette K et al. Screening for depression in women during pregnancy or the first year postpartum and in the general adult population: a protocol for two systematic reviews to update a guideline of the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Syst Rev* 2019;8:27.
177. Vythilingum B, Field S, Kafaar Z et al. Screening and pathways to maternal mental health care in a South African antenatal setting. *Arch Womens Ment Health* 2013;16:371-9.
178. Honikman S, Field S, Cooper S. The Secret History method and the development of an ethos of care: preparing the maternity environment for integrating mental health care in South Africa. *Transcult Psychiatry* 2020;57:173-82.
179. Yapp E, Howard LM, Kadicheeni M et al. A qualitative study of women's views on the acceptability of being asked about mental health problems at antenatal booking appointments. *Midwifery* 2019;74:126-33.
180. Kingston D, Biringer A, van Zanten SV et al. Pregnant women's perceptions of the risks and benefits of disclosure during web-based mental health e-screening versus paper-based screening: randomized controlled trial. *JMIR Mental Health* 2017;4:e42.
181. Abayneh S, Lempp H, Alem A et al. Service user involvement in mental health system strengthening in a rural African setting: qualitative study. *BMC Psychiatry* 2017;17:187.
182. Baron E, Hanlon C, Mall S et al. Maternal mental health 10 in primary care in five low-and middle-income countries: a situational analysis. *BMC Health Serv Res* 2016;16:53.
183. Whooley MA. Screening for depression – a tale of two questions. *JAMA Intern Med* 2016;176:436-8.
184. Matthey S, Fisher J, Rowe H. Using the Edinburgh Postnatal Depression Scale to screen for anxiety disorders: conceptual and methodological considerations. *J Affect Disord* 2013;146:224-30.
185. Henderson J, Carson C, Jayaweera H et al. Recency of migration, region of origin and women's experience of maternity care in England: evidence from a large cross-sectional survey. *Midwifery* 2018;67:87-94.
186. Martin JL, McLean G, Martin D et al. Admission to psychiatric hospital for mental illnesses 2 years prechildbirth and postchildbirth in Scotland: a health informatics approach to assessing mother and child outcomes. *BMJ Open* 2017;7:e016908.
187. Easter A, Howard LM, Sandall J. Recognition and response to life-threatening situations among women with perinatal mental illness: a qualitative study. *BMJ Open* 2019;9:e025872.
188. Megnin-Viggars O, Symington I, Howard LM et al. Experience of care for mental health problems in the antenatal or postnatal period for women in the UK: a systematic review and meta-synthesis of qualitative research. *Arch Womens Ment Health* 2015;18:745-59.
189. Lever Taylor B, Kandiah A, Johnson S et al. A qualitative investigation of models of community mental health care for women with perinatal mental health problems. *J Ment Health* (in press).
190. Melville JL, Reed SD, Russo J et al. Improving care for depression in obstetrics and gynecology: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;123:1237.
191. Plant DT, Pariente CM, Sharp D et al. Experiences of social work intervention among mothers with perinatal mental health needs. *Health Soc Care Community* 2019;27:1586-96.
192. Plant DT, Pariente CM, Sharp D et al. Maternal depression during pregnancy and offspring depression in adulthood: role of child maltreatment. *Br J Psychiatry* 2015;207:213-20.
193. Howard LM, Kumar R, Thornicroft G. Psychosocial characteristics and needs of mothers with psychotic disorders. *Br J Psychiatry* 2001;178:427-32.
194. Vigod SN, Seeman MV, Ray JG et al. Temporal trends in general and age-specific fertility rates among women with schizophrenia (1996-2009): a population-based study in Ontario, Canada. *Schizophr Res* 2012;139:169-75.
195. Millett L, Taylor BL, Howard LM et al. Experiences of improving access to psychological therapy services for perinatal mental health difficulties: a qualitative study of women's and therapists' views. *Behav Cogn Psychother* 2018;46:421-36.
196. National Health System England. NHS long term plan 2019. www.longtermplan.nhs.uk.
197. Griffiths J, Lever Taylor B, Morant N et al. A qualitative comparison of experiences of specialist mother and baby units versus general psychiatric wards. *BMC Psychiatry* 2019;19:401.
198. Woolhouse H, Gartland D, Mensah F et al. Maternal depression from early pregnancy to 4 years postpartum in a prospective pregnancy cohort study: implications for primary health care. *BJOG* 2015;122:312-21.
199. Leadsom A, Field F, Burstow P et al. The 1001 Critical Days. www.aneeducacionprenatal.org.
200. Glangeaud-Freudenthal NMC, Howard LM, Sutter-Dallay AL. Treatment-mother-infant inpatient units. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:147-57.
201. UK Royal College of Psychiatrists. Perinatal mental health services: recommendations for the provision of services for childbearing women. www.rcpsych.ac.uk.
202. Elkin A, Gilburt H, Slade M et al. A national survey of psychiatric mother and baby units in England. *Psychiatr Serv* 2009;60:629-33.
203. Meltzer-Brody S, Brandon AR, Pearson B et al. Evaluating the clinical effectiveness of a specialized perinatal psychiatry inpatient unit. *Arch Womens Ment Health* 2014;17:107-13.
204. Chandra PS, Desai G, Reddy D et al. The establishment of a mother-baby inpatient psychiatry unit in India: adaptation of a Western model to meet local cultural and resource needs. *Indian J Psychiatry* 2015;57:290-4.
205. Howard LM, Shah N, Salmon MP et al. Predictors of social services supervision of babies of mothers with mental illness after admission to a psychiatric mother and baby unit. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003;38:450-5.
206. Glangeaud-Freudenthal NM. Mother-baby psychiatric units (MBUs): national data collection in France and in Belgium (1999-2000). *Arch Womens Ment Health* 2004;7:59-64.
207. Trevillion K, Shallcross R, Ryan E et al. Protocol for a quasi-experimental study of the effectiveness and cost-effectiveness of mother and baby units compared with general psychiatric inpatient wards and crisis resolution team services (the ESMI study) in the provision of care for women in the postpartum period. *BMJ Open* 2019;9:e025906.
208. Gurung B, Jackson LJ, Monahan M et al. Identifying and assessing the benefits of interventions for postnatal depression: a systematic review of economic evaluations. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18:179.
209. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
210. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDiR) checklist and guide. *BMJ* 2014;348:g1687.

DOI:10.1002/wps.20769

Avances en la asistencia virtual a los trastornos mentales perinatales

En su excelente revisión, Howard y Khalifeh¹ describen hábilmente la magnitud y la carga de los trastornos mentales perinatales a nivel internacional en mujeres, niños y familias; y destacan los tratamientos basados en la evidencia que permiten abordar estos trastornos. Un punto clave de la revisión es la evidencia constante de que la gran mayoría de estos trastornos permanecen sin tratamiento o sin tratamiento adecuado, tanto en países de ingresos altos, como medianos o bajos. Se estima que a nivel mundial tan solo una de cada cinco mujeres afectadas por un trastorno mental perinatal recibe el tratamiento necesario para su remisión². Con 130 millones de nacimientos al año en todo el mundo y un 20% estimado de mujeres afectadas anualmente, esto significa que alrededor de 2 millones de mujeres cada año presentarán enfermedades mentales perinatales no tratadas o subtratadas, con un sustancial impacto generacional.

Las razones por las que los trastornos mentales perinatales no se tratan adecuadamente son múltiples, complejas y, a menudo, están interrelacionadas. A algunas mujeres no se les ofrece, o no buscan, tratamiento debido a la falta de conciencia sobre su condición, o por vergüenza, estigma o creencias y presiones familiares y comunitarias en torno a las enfermedades mentales del embarazo³.

Las psicoterapias basadas en la evidencia son una opción de tratamiento altamente efectiva para trastornos comunes como depresión, ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, y trastornos relacionados con el trauma y factores estresantes, y son las preferidas por la mayoría de las mujeres. Sin embargo, es posible que las mujeres embarazadas no puedan ausentarse del trabajo para acudir a sesiones presenciales regulares antes de la licencia por maternidad. En el posparto, es posible que algunas mujeres no puedan viajar inicialmente después de una cesárea, y los horarios impredecibles del bebé pueden dificultar, si no imposibilitar, asistir con regularidad a las visitas en persona. En el caso de enfermedades más graves, las mujeres y los profesionales suelen mostrarse reacios a iniciar la medicación y/o aumentar las dosis a niveles adecuados, especialmente cuando no se dispone del apoyo de un especialista para ayudar a determinar si los beneficios potenciales superan la evidencia en torno

a las precauciones de seguridad⁴. Las limitaciones en el acceso y la aceptación del tratamiento se ven agravadas por la falta de apoyo psicológico y psiquiátrico especializado en muchas jurisdicciones, especialmente fuera de los entornos urbanos de altos ingresos, y por el costo de los servicios, el transporte para el desplazamiento y los cuidados del niño durante las sesiones de tratamiento.

La atención virtual, definida como cualquier interacción que se produce de forma remota entre pacientes o miembros de su círculo de cuidados y que utiliza la tecnología de la información o la comunicación para facilitar o maximizar la calidad y eficacia de la atención al paciente⁵, es una solución muy atractiva frente a las importantes y persistentes barreras para el tratamiento de los trastornos mentales perinatales.

Las intervenciones de asistencia virtual pueden abarcar desde aplicaciones autoguiadas para el paciente, comunicaciones asincrónicas entre paciente y profesional o entre profesional y profesional, hasta interacciones en vivo por teléfono o video que permiten la asistencia a distancia, o combinaciones de estas. Los modelos asistenciales que aprovechan las aplicaciones móviles son particularmente accesibles, sostenibles y proporcionan oportunidades escalables de bajo costo. La tecnología móvil se ha difundido con rapidez por todo el mundo. En la actualidad, se estima que más de cinco mil millones de personas tienen dispositivos móviles, y más de la mitad de estas conexiones son teléfonos inteligentes, lo que hace que la asistencia virtual sea una opción viable en muchos casos. Como tal, la asistencia virtual tiene un gran potencial para abordar algunos de los desafíos urgentes para garantizar un acceso oportuno y equitativo a servicios de salud efectivos para mujeres con trastornos mentales perinatales en todo el mundo.

Antes de adoptar estas nuevas intervenciones, es necesario plantear cuestiones importantes. ¿Qué tipos de intervenciones de asistencia virtual se han introducido en el tratamiento de los trastornos mentales perinatales y para qué subpoblaciones vulnerables? ¿Llegan estas intervenciones a mujeres que de otro modo no recibirían tratamiento? ¿Son tan eficaces como la asistencia personal? ¿Deben ser tan eficaces como la asistencia personal, si eso significa que algunas personas que de otro modo no

recibirían ningún tipo de asistencia, ahora reciban al menos algún tratamiento basado en la evidencia?

Se están desarrollando y evaluando múltiples intervenciones, y muchas muestran perspectivas favorables sustanciales para abordar las barreras del tratamiento único para los trastornos mentales perinatales. Una meta-síntesis de cinco estudios cualitativos informó que los grupos de discusión en línea con moderador podrían reducir el estigma y aumentar la búsqueda de ayuda. El efecto beneficioso puede estar relacionado con ayudar a las mujeres a reconceptualizar lo que significa ser una “buena madre” y separar el estigma de sufrir una enfermedad mental del de su identidad materna.

Una revisión meta-analítica reciente (que incluye cinco ensayos controlados aleatorizados) encontró que las intervenciones psicológicas basadas en internet y asistidas por un terapeuta también pueden ser una opción eficaz para el tratamiento de los síntomas de ansiedad y depresión perinatal, con magnitudes de efecto medio⁶. Este es un modelo muy atractivo desde el punto de vista clínico, ya que este tipo de intervenciones es más eficiente que las interacciones en vivo 1:1, ya que un profesional clínico puede ayudar a más mujeres en un período de tiempo específico, y las mujeres pueden realizar sus ejercicios en su tiempo disponible, reduciendo así el reto de encontrar continuamente horarios específicos para el tratamiento.

En términos de intervenciones de asistencia virtual “en vivo”, un estudio reciente de terapia interpersonal telefónica (IPT) impartida por una enfermera para la depresión posparto, que realizó uno de nosotros (N=241) reveló que las mujeres que recibieron IPT tenían 4,5 menos probabilidades de tener depresión clínica a las 12 semanas después de la aleatorización en comparación con las que recibieron asistencia disponible estándar⁷. Algunos estudios “piloto” más pequeños han comenzado a hacer comparaciones entre la asistencia por video y la asistencia personal, y han demostrado que, si bien a las mujeres les gusta más la atención personal cuando está disponible, los tratamientos por video y teléfono resultan más cómodos, en relación con la necesidad de pedir tiempo en el trabajo y los imprevisibles horarios del niño⁸.

La asistencia virtual también se está aprovechando para apoyar a mujeres y a los proveedores de atención médica cuando el acceso a asesoramiento especializado no está disponible de inmediato en sus jurisdicciones. En Estados Unidos, El Programa de Acceso a la Psiquiatría Infantil de Massachusetts (MCPAP, Massachusetts Child Psychiatry Access Program) para mamás permite un acceso telefónico rápido a la consulta psiquiátrica perinatal para los profesionales obstétricos, de manera que las mujeres puedan recibir tratamiento en sus entornos de atención prenatal y posnatal.

En los primeros 3,5 años, el MCPAP para mamás registró 145 intervenciones obstétricas, realizó 145 capacitaciones para 1174 profesionales sanitarios y atendió a 3699 mujeres, lo que sugiere una excelente utilización, con una evidencia creciente de su eficacia⁹. En Canadá, encontramos que el conflicto sobre la decisión de usar o no antidepresivos durante el embarazo se redujo significativamente para las mujeres previamente a la concepción y en el posparto, después de utilizar una ayuda de decisión interactiva en línea para la toma de decisiones por las pacientes, específicamente entre aquellas que no tenían fácil acceso a la asistencia psiquiátrica reproductiva especializada¹⁰.

Un aprendizaje notable en la investigación de la asistencia virtual es que no todas

las intervenciones son iguales. Incluso mínimas diferencias en el diseño de la intervención, la aplicación y la dosis pueden afectar la aceptabilidad, adherencia y eficacia. Por ejemplo, existe evidencia que sugiere que el tratamiento psicológico basado en internet y facilitado por un terapeuta se asocia con un alto grado de desgaste cuando se proporciona asesoramiento en línea de baja intensidad, pero las tasas de retención mejoran significativamente cuando se cambia al asesoramiento telefónico⁶.

La investigación futura debería apuntar a iniciativas de asistencia virtual que mejoren el acceso y el alcance entre poblaciones socioeconómicamente vulnerables, incluidas aquellas con acceso limitado a internet o al teléfono, o aquellas que tienen dificultades para encontrar un espacio privado seguro para participar (por ejemplo, en el contexto de violencia de género en una pareja). Además, la eficacia intercultural es importante para determinar si deben modificarse las intervenciones estándar.

Dada la flexibilidad de la tecnología digital en los modernos sistemas de atención a la salud, la asistencia virtual es un área prometedora y emocionante a examinar con el fin de abordar el infratratamiento de mujeres con trastornos mentales perinatales y mejorar el acceso, la aceptación y el alcance. Los estudios y protocolos

rigurosamente diseñados para abordar los interrogantes no resueltos son fundamentales para garantizar que aprovechemos al máximo esta oportunidad sin precedentes.

Simone N. Vigod^{1,2}, Cindy-Lee Dennis³

¹Women's College Hospital and Women's College Research Institute, Toronto, ON, Canada; ²Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ³Faculty of Nursing, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

1. Howard L, Khalifeh H. *World Psychiatry* 2020; 19:313-27.
2. Byatt N, Xiao RS, Dinh KH et al. *Arch Womens Ment Health* 2016;19:187-91.
3. Dennis CL, Chung-Lee L. *Birth* 2006;33:323-31.
4. Walton GD, Ross LE, Stewart DE et al. *Arch Womens Ment Health* 2014;17:493-501.
5. Shaw J, Jamieson T, Agarwal P et al. *J Telemed Telecare* 2018;24:608-15.
6. Loughnan SA, Joubert AE, Grierson A et al. *Arch Womens Ment Health* 2019;22:737-50.
7. Dennis CL, Grigoriadis S, Zupancic J et al. *Br J Psychiatry* 2020;216:189-96.
8. Yang R, Vigod SN, Hensel JM. *J Med Internet Res* 2019;21:e13172.
9. Byatt N, Moore Simas TA et al. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2018;39:297-306.
10. Vigod SN, Hussain-Shamsy N, Stewart DE et al. *J Affect Disord* 2019;251:91-9.

DOI:10.1002/wps.20775

(Vigod SN, Dennis CL. *Advances in virtual care for perinatal mental disorders. World Psychiatry* 2020;19:328-329)

Las mujeres embarazadas siguen estando huérfanas de tratamiento

“La mujer embarazada tal vez sea la última verdadera huérfana de tratamiento. Debido a las preocupaciones éticas, médico-legales y de seguridad fetal en relación con las mujeres embarazadas, se realizan pocos estudios de farmacocinética, farmacodinámica o clínicos durante el embarazo”. Stika y Frederiksen¹ hicieron esta observación sobre la falta de investigación en torno a la seguridad y eficacia de fármacos en mujeres embarazadas en 2001.

En 2010, los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos publicaron un informe que incluía este esclarecedor comentario: “Es mucho lo que todavía desconocemos acerca de cómo tratar de manera eficaz y segura a mujeres embarazadas con problemas de salud y cómo prevenir los desenlaces insatisfactorios del embarazo. La investigación clínica podría ayudar a proporcionar esa información. No obstante, sigue existiendo una renuencia literalmente malsana a incluir mujeres embarazadas en los ensayos clínicos”².

Lamentablemente, estas declaraciones siguen siendo vigentes hoy en día. En Estados Unidos, un grupo de trabajo transgubernamental se encargó de revisar las lagunas en el conocimiento sobre tratamientos seguros y eficaces para mujeres embarazadas y en lactancia. El grupo de trabajo consideró los problemas éticos planteados por su participación en la investigación clínica, revisó las investigaciones existentes, emitió recomendaciones para desarrollar tratamientos y consideró estrategias de comunicación eficaces con los profesionales sanitarios y la población. Vale la pena resaltar una declaración sorprendente en este documento: “Un tema central resonó en todas las recomendaciones: la necesidad de modificar los supuestos culturales que han limitado significativamente el conocimiento científico sobre la seguridad, eficacia y dosificación de los productos terapéuticos para mujeres embarazadas y en lactancia. Es necesario el cambio cultural para enfatizar la importancia que tiene para la salud pública construir una base de conocimiento que fundamente

la toma de decisiones médicas para estas poblaciones”³.

La motivación social para proteger a las mujeres embarazadas es poderosa, pero debe estar alineada con su salud y bienestar. Las mujeres embarazadas estarían mucho mejor atendidas si se modificara el marco conceptual de protegerlas *de la* investigación a protegerlas *a través de la* investigación. La exclusión de las mujeres embarazadas de los ensayos clínicos limita el conocimiento médico sobre esta población, lo cual es discriminatorio y peligroso. Permitir a las mujeres embarazadas participar en la investigación finalmente contribuiría a proteger a la población de mujeres embarazadas en el futuro.

La mayoría de las mujeres embarazadas toma al menos un medicamento para tratar una afección materna. El número promedio de medicamentos (excluyendo vitaminas) utilizados en el embarazo aumentó de 2,5 en 1976-1978 a 4,2 en 2006-2008, cuando el 93,9% de las mujeres embarazadas tomaba al menos un medicamento⁴. Pese

a estos hechos, se carece en gran medida de evidencia que oriente el tratamiento farmacológico eficaz en mujeres embarazadas. Un número limitado de prospectos de fármacos aprobados por la Food and Drug Administration de Estados Unidos (principalmente agentes antirretrovirales y anticonvulsivos) incluye información sobre cambio de dosis durante el embarazo. Sin embargo, la frecuencia y magnitud de los cambios en la concentración plasmática durante el embarazo se desconocen para la mayoría de los medicamentos.

La importancia de esta falta de datos se puso de manifiesto en la recomendación de que las mujeres embarazadas expuestas al carbunco a través del bioterrorismo tomaran el antibiótico amoxicilina de forma profiláctica. Estudios farmacocinéticos posteriores revelaron que las concentraciones plasmáticas de este antibiótico habrían sido inadecuadas para proteger a las mujeres embarazadas, debido a que los procesos fisiológicos del embarazo aumentan su aclaramiento⁵.

En particular, el Ensayo de Tratamiento Adaptativo de COVID-19 (NIH Adaptive COVID-19 Treatment Trial) del NIH, un estudio multinacional con doble ciego controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia de agentes antivirales en adultos hospitalizados, excluyó a mujeres embarazadas y en lactancia.

El cambio cultural que necesitamos está respaldado por una cuidadosa consideración de las normas éticas básicas de asistencia médica⁶. La no maleficencia es el principio de no ocasionar daño a otros. Los médicos suelen invocar el mantra “no hacer daño” como razón fundamental para negar la medicación a una mujer embarazada. La incomodidad por la responsabilidad del posible daño al feto a través de la exposición a fármacos (error de comisión) suele ser mayor que el daño que implica no prescribir medicamentos a la mujer embarazada, y de cuya salud depende el feto (error de omisión). La justificación para no tratar a mujeres embarazadas también incluye datos inadecuados para determinar los beneficios y daños del tratamiento, lo que crea un ciclo perpetuo de desventaja para la salud a lo largo del tiempo.

El principio de beneficencia implica conceptualizar los daños de manera más amplia: generar conocimiento que avance en la atención farmacológica de las embarazadas en el futuro beneficia a este grupo de población. El principio del respeto a la autonomía implica la priorización de la toma de decisiones por la paciente para la asistencia sanitaria: ¿quién establece los límites

entre la mujer embarazada que decide por sí misma la participación en una investigación o un órgano regulador que pone límites a las investigaciones que se pueden realizar con ella? El principio final, la justicia, exige una distribución equitativa de beneficios, riesgos y costos. Las mujeres embarazadas pagan injustamente por la preocupación de la sociedad en torno al daño a sus fetos. Excluir a estas mujeres de la participación en la investigación viola el espíritu de acceso no discriminatorio para promover su atención médica. Paradójicamente, en Estados Unidos, el proteccionismo parece terminar cuando se corta el cordón umbilical. Madres y recién nacidos se convierten en huérfanos sociales. Gran parte de nuestra política pública sugiere que la salud materna e infantil es más un asunto privado que deben resolver las mujeres, que uno de importancia colectiva o gubernamental. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos informaron que el 55% de las mujeres en edad de procreación del país viven en la pobreza –una clara exposición adversa.

Estados Unidos es el único país industrializado que no permite el permiso de maternidad remunerado. El permiso de maternidad es un factor decisivo para promover el vínculo materno-filial, mejorar los resultados de salud y de conducta para el binomio madre-hijo y apoyar la lactancia materna. La licencia de maternidad remunerada y la duración más prolongada de la licencia (>12 semanas) reducen el impacto adverso de la reanudación temprana del trabajo después del parto y conlleva mejores resultados en la salud mental, especialmente entre las madres que trabajan la jornada completa⁷. Una vez que regresan al trabajo, muchas mujeres no disponen de pago cubierto en caso de enfermedad, y la atención de los niños es inasequible. El mensaje implícito de estas políticas es que el valor de una mujer es como una unidad de negocio: ella tiene la responsabilidad económica de los inconvenientes de su absentismo del trabajo generador de ingresos, como consecuencia del nacimiento y cuidado de su hijo.

Otro cambio conceptual necesario es optimizar la salud mental de las mujeres embarazadas más que reducir los síntomas de trastornos mentales. La salud mental positiva es un concepto distinto, separado de la ausencia de enfermedad, que se asocia con mejores resultados en el nacimiento y la crianza que apoyan el desarrollo favorable del niño⁸. El bienestar emocional es un estado positivo general de tono emocional,

satisfacción con la vida, con un sentido de significado y propósito, equilibrio y capacidad para perseguir metas personales⁹.

La calidad del medio biopsicosocial fetal e infantil durante la fase de desarrollo plástico temprano es uno de los factores que determinan el riesgo de enfermedades durante todo el ciclo de vida. Por este motivo, debe optimizarse la salud mental en mujeres embarazadas y madres. Para muchas de estas mujeres, la salud se optimiza con farmacoterapia.

Los profesionales de la salud mental deben insistir en políticas que mejoren la salud de nuestras pacientes embarazadas y madres. A través de asociaciones con líderes visionarios a nivel internacional, debemos consolidar y compartir la responsabilidad de avanzar en la investigación de tratamientos para mujeres embarazadas con enfermedades psiquiátricas y otros trastornos médicos. Al hacerlo, honraremos el extraordinario regalo de los recién nacidos al cuidar a las mujeres que crean y crían a nuestra próxima generación. Debemos incorporar a nuestras mujeres embarazadas huérfanas en la investigación y la práctica de la atención médica.

Katherine L. Wisner¹, Catherine S. Stika², Katie Watson³

¹Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA; ³Department of Medical Social Sciences, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA

1. Stika CS, Frederiksen MC. In: Atkinson A Jr, Abernethy D, Daniels C et al (eds). Principles of clinical pharmacology. Cambridge: Academic Press, 2007.
2. Blehar MC, Spong C, Grady C et al. Womens Health Issues 2013;23:e39-45.
3. Task Force on Research Specific to Pregnant Women and Lactating Women. Meeting summary, February 26-27, 2018. Bethesda: National Institute of Child Health and Human Development, 2018.
4. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM et al. Am J Obstet Gynecol 2011;205:51.e1-8.
5. Andrew M, Easterling T, Carr D et al. Clin Pharmacol Ther 2007;81:547-56.
6. Beauchamp TL. In: Ashcroft RE, Dawson A, Draper H et al (eds). Principles of health care ethics. Chichester: Wiley, 2007.
7. Mandal B. Matern Child Health J 2018;22:1470-6.
8. Phua DY, Kee MZ, Meaney MJ. Biol Psychiatry 2020;87:328-37.
9. Feller SC, Castillo EG, Greenberg JM et al. Public Health Rep 2018;133:136-41.

DOI:10.1002/wps.20776

(Wisner KL, Stika CS, Watson K. Pregnant women are still therapeutic orphans. World Psychiatry 2020;19:329-330)

Salud mental prenatal y los efectos del estrés sobre el feto y el niño. ¿Deberían los psiquiatras mirar más allá de los trastornos mentales?

Howard y Khalifeh¹ proporcionan un panorama detallado de la gama de trastornos mentales diagnosticables que pueden presentarse en el periodo perinatal, abordando su frecuencia y métodos de tratamiento. El planteamiento lo realizan en el contexto de ayuda a la madre y también para prevenir posibles efectos adversos en el niño.

Sin embargo, tanto los psiquiatras como otros profesionales pueden ayudar incluso si la mujer embarazada no tiene ningún trastorno mental. La evidencia sugiere que puede haber un mayor riesgo para el futuro hijo si la madre se siente estresada o ha experimentado un trauma previo. Es importante pensar y ayudar más allá del diagnóstico.

Se han demostrado varios tipos diferentes de estrés prenatal para la madre que aumentan el riesgo de problemas emocionales, conductuales y cognitivos en el niño, y desempeñan un papel causal. Tal estrés en la madre incluye su preocupación por el desenlace de su embarazo, su exposición a un mayor nivel de molestias diarias, a un desastre natural o provocado por el hombre, y a la crueldad emocional u otras formas de abuso doméstico por parte de su pareja².

Los factores de estrés externos y los niveles de ansiedad y depresión de las madres suelen ser incluso más acentuados en países con bajos y medianos ingresos. En estos países, puede haber un estrés adicional a consecuencia de la pobreza, situaciones externas como la guerra, mayores niveles de violencia interpersonal y motivos de preocupación por el desenlace del embarazo a causa de la alta mortalidad infantil o materna³.

Si la madre está estresada durante el embarazo, el niño tiene mayor riesgo de síntomas de ansiedad y depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de la conducta y del espectro del autismo. Puede haber otros problemas como asma y parto prematuro. Un estrés muy grave durante el primer trimestre, como la muerte de un hijo mayor o la exposición a un terremoto, aumenta el riesgo posterior de esquizofrenia⁴. Los otros desenlaces pueden afectar durante el embarazo.

En relación con todos estos efectos del estrés prenatal, la evidencia demuestra que solo hay un aumento de *riesgo* para el futuro niño. La mayoría de los niños no

se ven afectados, y en aquellos que sí lo están, el grado del impacto es variable. Las vulnerabilidades genéticas individuales del niño y la naturaleza de la asistencia de la atención posnatal también pueden influir en el resultado.

Se ha visto que los malos tratos en la primera infancia de la madre se asocian a alteración de la estructura cerebral en el recién nacido, con disminución de la sustancia gris cortical. Esta asociación fue independiente del estado de ánimo prenatal de la madre y de otras potenciales variables de confusión⁵. Esto sugiere que ese trauma temprano puede afectar a los procesos biológicos de la madre de una forma que a su vez altera el desarrollo del cerebro del feto, y puede indicar vulnerabilidad a una posterior depresión y otros problemas para el niño.

No se conocen completamente las vías por las cuales estos diversos tipos de estrés afectan a los procesos biológicos de la mujer y, por tanto, alteran el neurodesarrollo fetal. Sin embargo, se están descubriendo algunos mecanismos⁶. Estos comprenden en particular el eje hipotálamico-pituitario-suprarrenal (HPA) y el sistema inmunitario⁷. El eje HPA y otros sistemas biológicos responden a una amplia gama de factores estresantes externos, y su respuesta no se asocia a diagnósticos específicos de enfermedades mentales.

Existe evidencia de que los niveles de cortisol maternos y fetales están correlacionados, especialmente en madres más ansiosas o deprimidas. Si la madre está ansiosa o deprimida, se puede alterar la función de la placenta de forma que permita que pase más cortisol hasta el feto. El aumento del cortisol materno conlleva alteraciones de la función cerebral en el niño, lo que incluye mayores síntomas de internalización en las niñas a través de alteraciones en la conectividad de la amígdala neonatal⁸. Los posibles factores mediadores de los efectos del trauma temprano son los relacionados con el sistema inmunitario y la inflamación.

Si podemos intervenir para ayudar a reducir el estrés de las mujeres embarazadas, es posible que podamos prevenir algunos problemas del neurodesarrollo del niño. Los psiquiatras están capacitados para diagnosticar trastornos mentales, y el diagnóstico es, sin duda, importante para la selección del tratamiento y el pronóstico.

Pero en algunos contextos es importante pensar más allá de diagnósticos específicos, y el estrés durante el embarazo es uno de ellos.

Ha habido intentos de pensar desde otra perspectiva en torno a la salud mental. Uno es el desarrollo de los Criterios de Dominios de Investigación. Estos representan un nuevo marco de referencia para proporcionar teorías de base empírica sobre mecanismos psicológicos que pueden ser el objetivo de las intervenciones. Esta estrategia sería ideal si tuviéramos una prueba biológica que demostrara qué mujeres embarazadas tienen probabilidades de verse afectadas de una manera que se vincula con dañar al feto y luego al niño. Todavía no contamos con tal prueba. Sabemos muy poco acerca de qué cambios biológicos en la madre son mediadores de los efectos sobre el feto.

Pero todavía podemos ayudar. Durante el embarazo casi todas las mujeres tienen contacto con profesionales sanitarios, quienes desempeñan un papel importante en ayudar tanto a la mujer como a su futuro hijo. Los sistemas de salud en diferentes países varían. Pero los psiquiatras pueden ayudar a establecer la agenda. Es necesario detectar y abordar una amplia gama de diferentes tipos de estrés. Este es un tema que las propias mujeres consideran importante. En una encuesta reciente, las mujeres eligieron "el estrés durante el embarazo" como el tema que necesitaba más atención por parte de los investigadores, por encima de otros como la nutrición o el apego infantil, en relación con el desarrollo del niño⁹, aunque los autores de este estudio advierten sobre el riesgo de alarmar a mujeres embarazadas sobre el estrés leve o moderado.

En consecuencia, puede ser apropiado que los profesionales sanitarios que atienden a mujeres embarazadas exploren aspectos de su bienestar mental que puedan ser una fuente de estrés. ¿Cómo es la relación con la pareja? ¿Sufrieron de abuso temprano u otras experiencias adversas en la infancia? ¿Tienen ansiedad específica sobre el desenlace de su embarazo? ¿Han estado expuestas a algún estrés importante, como incendios o inundaciones; o problemas importantes de dinero o vivienda? Estas son preguntas que no suelen explorarse y es posible que no den lugar a un diagnóstico específico. Sin embargo, al atender a

mujeres embarazadas y de cara a prevenir resultados adversos en sus hijos, necesitamos pensar en nuevas formas con respecto a la salud mental durante el embarazo.

Es posible que también necesitemos ofrecer otro tipo de apoyo además de fármacos y terapias de conversación. Esto puede implicar ayuda en la relación con la pareja. El padre suele ser una fuente importante de estrés, pero también puede ser un apoyo importante. Esto puede implicar ayudar con problemas prácticos como la vivienda, o facilitar la conexión con una red social más sólida o de mayor apoyo.

El papel de los psiquiatras y de todos los que atienden el bienestar emocional de las mujeres en el periodo perinatal, y del futuro hijo, es mucho más que solo ayudar con los trastornos psiquiátricos diagnosticados.

Vivette Glover

Imperial College London, London, UK

1. Howard L, Khalifeh H. *World Psychiatry* 2020; 19:313-27.
2. Glover V. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:25-35.
3. Glover V, O'Donnell KJ, O'Connor TG et al. *Dev Psychopathol* 2018;30:843-54.

4. Guo C, He P, Song X et al. *Br J Psychiatry* 2019; 215:730-5.
5. Moog NK, Entringer S, Rasmussen JM et al. *Biol Psychiatry* 2018;83:120-7.
6. Glover V. *Adv Neurobiol* 2015;10:269-83.
7. Osborne S, Biaggi A, Chua TE et al. *Psychoneuroendocrinology* 2018;98:211-21.
8. Graham AM, Rasmussen JM, Entringer S et al. *Biol Psychiatry* 2019;85:172-81.
9. Bleker LS, De Rooij SR, Roseboom TJ. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:2301.

DOI:10.1002/wps.20777

(Glover V. Prenatal mental health and the effects of stress on the foetus and the child. Should psychiatrists look beyond mental disorders? World Psychiatry 2020;19:331-332)

Apoyo al bienestar psicológico en el momento del nacimiento: ¿qué podemos aprender de la atención a la maternidad?

La identificación y el tratamiento precoces de los problemas mentales perinatales en mujeres sin trastornos mentales preexistentes en gran parte dependen de los profesionales sanitarios que integran los servicios de atención a la maternidad y atención primaria¹. Pese a estar dispuestos a ofrecer asistencia a la salud mental, existe evidencia de que muchos de estos profesionales sanitarios a menudo no se sienten con confianza ni con recursos para identificar y apoyar a mujeres con problemas de salud mental².

Aunque la formación y unas vías de atención más claras sin duda contribuirán a mejorar la confianza de los profesionales en el manejo de los trastornos mentales perinatales, hay algunas características del contexto de la atención a la maternidad que deben tenerse en cuenta para avanzar en la optimización de la atención mental perinatal; como son: a) el enfoque general en la salud más que en la enfermedad; y b) la necesidad de distinguir entre manifestaciones relacionadas con el embarazo o el parto y los problemas de salud mental.

Una breve mirada a la historia de la atención a la maternidad en la segunda mitad del siglo XX proporciona algunas ideas sobre su enfoque general en la salud. Los partos en hospitales del Reino Unido crecieron desde poco más del 60% en 1960 hasta un 96% hacia 1990. Junto a este desarrollo, hubo un cambio en la forma en que las mujeres daban a luz. El parto espontáneo era la norma durante la década de 1960, con una tasa de inducción de solo el 8%. Las tasas de inducción crecieron al 39% hacia 1974³. La tendencia creciente en las intervenciones obstétricas fue evidente a nivel internacional y se convirtieron en el motor del cambio en la década de 1990. En

1990, la Organización Mundial de la Salud publicó "Care in Normal Birth: A Practical Guide" (Atención en el Parto Normal: Guía Práctica). "Changing Childbirth" (Modificando el Parto) se publicó en el Reino Unido en 1993 y "Mother Friendly Childbirth Initiative in North America" (Iniciativa sobre el Parto Amigable para la Madre en Norteamérica) se lanzó en 1996. Los principios recurrentes en estas iniciativas fueron el empoderamiento de las mujeres y la autonomía en el proceso del parto sin causar daño. Estos siguen siendo la piedra angular de la atención a la maternidad hoy en día.

Estos principios de atención a la maternidad se encuentran entre las dimensiones del bienestar psicológico descritas por Fava y Guidi⁴ en un *Fórum* previo de esta revista: dominio del medio ambiente, crecimiento personal, propósito en la vida, autonomía, autoaceptación y relaciones positivas con los demás. El bienestar psicológico, que promueve el florecimiento más que la simple ausencia de enfermedad, debería encontrar un hogar natural en la atención a la maternidad y, no obstante, hasta hace poco tiempo, ha sido relativamente poco estudiado⁵.

Howard y Khalifeh¹ resaltan que las mujeres con trastornos mentales comunes tienen desenlaces adversos en el embarazo, como el parto prematuro, aunque la evidencia no es consistente de ninguna manera. Por el contrario, existe una creciente evidencia de que las mujeres con un afecto positivo elevado tienen una mayor edad gestacional y menor riesgo de parto prematuro que aquellas con un afecto positivo bajo, incluso después del ajuste con respecto a los efectos del peso al nacer y el estrés psicosocial⁶. Al igual que con los trastornos mentales comunes, la eviden-

cia no es consistente, y algunos estudios demuestran magnitudes de efecto que no son clínicamente significativas⁷ o estadísticamente significativas⁵.

Se necesita mucha más investigación para comprender el bienestar psicológico en el momento del nacimiento y su impacto en la población materna en su conjunto. Incorporar el bienestar psicológico en la atención ofrecería un enfoque innovador para la detección, prevención y las intervenciones que ofrecemos a las mujeres. Reestructurar la salud mental perinatal para incluir el bienestar psicológico también puede ayudar a abordar el estigma relacionado con el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos perinatales, que se acentúa en el periodo perinatal debido a un sentimiento de vergüenza y culpa relacionado con ser percibida como una "mala" madre. Enfocarse en el bienestar psicológico de ninguna manera debiera desviarnos de la identificación y el tratamiento de las mujeres con trastornos mentales. La promoción de la eutimia (estado de calma y satisfacción internas) dentro de la psiquiatría general tiene mucho que ofrecer a la atención de salud mental perinatal⁴.

El segundo aspecto, relacionado, es la necesidad de distinguir entre las manifestaciones del embarazo o parto y los problemas de salud mental. En paralelo a los cambios en la atención a la maternidad, se produjeron avances en la investigación y práctica de la salud mental perinatal. En las décadas de 1960 y 1970, la depresión posparto se popularizó como un trastorno leve que afectaba a casi todas las mujeres en los días posteriores al parto. La depresión posparto también pasó a primer plano en la investigación y la práctica. En la década de

1980 surgieron dudas sobre la legitimidad de tales diagnósticos. A. Oakley, socióloga británica, señaló en su libro “Women Confined” (Mujeres Confinadas) que las descripciones de la depresión en las mujeres en su muestra de investigación reflejaban agotamiento, privación del sueño y sentirse mal preparadas para convertirse en madre primeriza, en vez de ser un trastorno psicológico⁸. Investigaciones posteriores indican que la realidad probablemente es mucho más complicada de lo que sugieren cualquiera de estas posiciones.

Howard y Khalifeh señalan que la medición de la salud mental perinatal se ve dificultada por la falta de comprensión de la importancia de los síntomas somáticos¹. Las listas de verificación de síntomas para la depresión bien validadas en la población general, como el Cuestionario de Salud del Paciente, tienen preguntas sobre cansancio y trastornos del sueño que pueden ser difíciles de interpretar, pues no está claro si estos síntomas somáticos están relacionados con el embarazo o con la salud mental. Esto no significa que tales preguntas sean redundantes. Más bien, proporcionan un fundamento claro para la investigación y la práctica colaborativas para desentrañar las características únicas de la salud mental en el periodo perinatal y, en particular, lo que constituye una mala salud.

Yonkers et al⁹ llevaron a cabo un estudio observacional de 838 mujeres con el objetivo de determinar si las tasas de síntomas conductuales y somáticos en mujeres embarazadas varían en los diferentes tri-

mestres e independientemente de un posible diagnóstico de trastorno depresivo. Las mujeres contestaban la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta y la Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo antes de las 17 semanas de gestación, a las 26-30 semanas de embarazo y a las 4-12 semanas después del parto. Las mujeres embarazadas a menudo experimentaban síntomas somáticos en el primer trimestre del embarazo, aunque las mujeres deprimidas todavía mostraban diferencias con las que no estaban deprimidas. El aumento del apetito, el sueño excesivo y la agitación no eran síntomas informativos para identificar un trastorno depresivo mayor en el embarazo. Es importante explorar más a fondo esta compleja relación, ya que no hacerlo podría dar lugar a una patologización excesiva de las manifestaciones de salud mental por una parte y, por la otra, la imposibilidad para identificar complicaciones obstétricas en mujeres con trastornos mentales, quienes tienen mayor riesgo de diversos desenlaces obstétricos adversos¹.

A pesar de que los trastornos mentales perinatales son la complicación más frecuente de la maternidad, la atención a la salud mental continúa languideciendo a la sombra de la atención de la salud física en el periodo perinatal. A lo largo de todos los cambios en la atención a la maternidad, las mujeres con problemas de salud mental han luchado para hacerse escuchar. Howard y Khalifeh han documentado el avance considerable que se ha realizado en la atención de salud mental perinatal, pero aún quedan

muchos retos. Se puede y se debe hacer mucho para apoyar el bienestar psicológico de las mujeres y sus familias. Replantear la forma en que conceptualizamos la salud mental perinatal, para incluir estrategias de bienestar que reconozcan la compleja relación entre embarazo y salud mental, brinda una oportunidad para encontrar soluciones efectivas, con miras a que un mayor número de mujeres y sus familias prosperen.

Fiona Alderdice

National Perinatal Epidemiology Unit, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, UK

1. Howard L, Khalifeh H. World Psychiatry 2020; 19:313-27.
2. Byatt N, Xu W, Levin LL et al. Int Rev Psychiatry 2019;31:210-28.
3. Campbell R, McFarlane A. Where to be born. The debate and the evidence, 2nd ed. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, 1994.
4. Fava GA, Guidi J. World Psychiatry 2020;19:40-50.
5. Alderdice F, McNeill J, Gargan P et al. J Psychosom Obstet Gynaecol 2017;38:133-42.
6. Voellmin A, Entringer S, Moog N et al. J Psychosom Res 2013;75:336-40.
7. Pesonen A-K, Lahti M, Kuusinen T et al. PLoS One 2016;11:e0150058.
8. Oakley A. Women confined: towards a sociology of childbirth and becoming a mother. Oxford: Robinson, 1980.
9. Yonkers KA, Smith MV, Gotman N et al. Gen Hosp Psychiatry 2009;31:327-33.

DOI:10.1002/wps.20778

(Alderdice F. Supporting psychological well-being around the time of birth: what can we learn from maternity care? World Psychiatry 2020;19:332-333)

Salud mental perinatal y la pandemia de COVID-19

Howard y Khalifeh¹ nos proporcionan una excelente descripción de las características epidemiológicas de la salud mental perinatal; la importancia de los determinantes sociales de las enfermedades mentales, como la pobreza, el racismo y la violencia de género; y el estado de la evidencia actual para fundamentar los modelos de intervención y prestación de servicios. Su análisis oportuno y exhaustivo de la evidencia actual identifica brechas críticas en el conocimiento que será importante abordar a medida que se desarrolle la pandemia de COVID-19, particularmente con respecto a la intersección de las intervenciones a un nivel individual y comunitario.

Una vez pasados los peores efectos de la pandemia de COVID-19, los interrogantes que deberían preocuparnos son: a) qué tan bien preparados estamos para un evento de

esta escala; b) qué modelos de prestación de servicios y estrategias de intervención son los más eficaces para apoyar la salud mental de los padres cuando las familias y las comunidades afrontan tal conmoción a tan gran escala; y c) qué se puede hacer para evitar que eventos como COVID-19 fortalezcan aún más las desigualdades en salud mental, tanto *dentro* de los países con altos ingresos como *entre* los países con bajos, medianos y altos ingresos.

Mientras los gobiernos imponen restricciones a los viajes, cierran escuelas y lugares de trabajo, animan a las personas a quedarse en casa y limitan las reuniones sociales, las familias con niños pequeños afrontan una serie de desafíos multifacéticos e imprevistos. Los padres primerizos se encuentran cuidando a un recién nacido en casa, con acceso limitado o nulo al

apoyo de la familia y acceso restringido a la atención primaria sanitaria y los servicios de salud mental. Los padres de niños mayores deben mantenerlos ocupados en su domicilio durante un periodo de tiempo prolongado (y desconocido), junto con la responsabilidad de supervisar las tareas escolares en el hogar.

Millones de personas previamente empleadas han perdido sus puestos de trabajo, con pocas probabilidades de encontrar un empleo alternativo, al menos a corto plazo. Los que tienen la suerte de mantener su empleo están teniendo que lidiar con formas de mantener los horarios de trabajo remunerado y, simultáneamente, atender el cuidado de los niños en el hogar. No es sorprendente que, a principios de abril de 2020, la línea de ayuda nacional australiana para padres con depresión o ansiedad per-

inatal (PANDA) ya hubiera registrado un incremento del 30% en las llamadas a sus servicios de asesoramiento telefónico.

A nivel mundial, los servicios de atención a la violencia familiar también se están preparando para una escalada de la violencia doméstica en los próximos meses. Los gobiernos de todo el mundo están luchando por gestionar las consecuencias económicas y sociales de las medidas de contención, y lo que esto significa para los ciudadanos. En los últimos meses, el gobierno australiano ha anunciado un subsidio adicional de 150 millones de dólares para servicios de atención a la violencia doméstica y para el cuidado gratuito de los niños para los padres que trabajan y tienen niños menores de 5 años.

Estas medidas son bienvenidas y, en el caso del cuidado gratuito de los niños, representan un vuelco enorme en la política del gobierno australiano. Sin embargo, se han reducido drásticamente otras medidas de salud pública que en condiciones normales brindan apoyo a las familias. Por ejemplo, los servicios de salud materno-infantil financiados con fondos públicos ya no pueden proporcionar servicio a grupos de madres primerizas ni visitas domiciliarias. Los programas específicamente diseñados para proporcionar atención y apoyo culturalmente adecuados a poblaciones socialmente desfavorecidas, como la atención grupal durante el embarazo para familias de refugiados, también han experimentado un retroceso². En los países con ingresos bajos y medianos, la evidencia sugiere que las medidas de contención tendrán consecuencias aún más graves para los niños y familias que ya son vulnerables³.

Hace mucho tiempo que se ha reconocido que la enfermedad mental perinatal tiene una etiología compleja con determinantes tanto biológicos como sociales⁴. La contribución de factores sociales y ambientales como la violencia de género, el racismo y la migración forzada se refleja en la prevalencia más elevada de trastornos de salud mental perinatal entre las mujeres que sufren violencia de género y otras circunstancias adversas en la vida^{5,6}. En un estudio longitudinal de más de 1500 madres

primerizas realizado por nuestro grupo, una de cada tres mujeres presentó síntomas de depresión durante los primeros 12 meses después del parto, y de estas, dos quintas partes (40%) habían sufrido violencia emocional y/o física por una pareja íntima actual o previa en el primer año después del parto⁶.

La violencia de género, el racismo y otras formas de abuso de los derechos humanos tienen sus raíces en instituciones y sistemas que no logran proporcionar a todos los ciudadanos un acceso equitativo a los recursos sociales y económicos. La consideración de estos factores contextuales al enmarcar las respuestas de prestación de servicios es un elemento crítico de la atención a la salud mental de alta calidad, claramente articulado en los Objetivos para el Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas. Como afirman Howard y Khalifeh, también se necesitan intervenciones de salud pública para abordar los factores sociales determinantes de riesgo para una salud mental perinatal deficiente a nivel de sistemas y comunidades.

La pandemia de COVID-19 exige una acción mundial para fortalecer las intervenciones de salud pública que promuevan la salud mental perinatal y la capacidad de los servicios de atención de salud mental para apoyar y posibilitar la resiliencia de las familias que enfrentan tensiones sociales y económicas acumuladas en tiempos de crisis⁷. Howard y Khalifeh identifican brechas de evidencia significativa relacionadas con la eficacia del tratamiento, en especial para las mujeres que se enfrentan a dificultades relacionadas con la pobreza, el racismo, el estigma y la violencia interpersonal. También llaman la atención sobre la escasez de evidencia con respecto a las intervenciones a nivel comunitario a gran escala que abordan el cambio del sistema con soluciones contextuales locales. Las estrategias que funcionan para comunidades y determinados contextos pueden no funcionar en otros. En el contexto australiano, esto es más evidente en relación con las personas de las Primeras Naciones, que experimentan resultados de salud mental perinatal notablemente peores que los australianos no indígenas⁸.

Los profesionales clínicos de salud mental, los servicios de salud y las comunidades desempeñan un papel importante en el desarrollo de respuestas rápidas para limitar la escalada y persistencia de los trastornos mentales perinatales y de otro tipo como resultado de la pandemia de COVID-19. Es decisivo que no se pierda la oportunidad de garantizar que estas respuestas incluyan el desarrollo y las pruebas de estrategia co-diseñadas que fortalezcan la resiliencia a nivel comunitario, promuevan enfoques basados en las fortalezas y fundamentados en el trauma, y aborden las fuentes de desigualdades en la salud mental a nivel mundial. También es necesario adaptar mejor las respuestas a nivel individual, teniendo en cuenta los contextos sociales, económicos y culturales e involucrando a usuarios y comunidades en el diseño conjunto de los servicios locales de atención primaria de salud y salud mental, a fin de evitar un mayor arraigo de las desigualdades en la salud⁹.

Stephanie Brown

Intergenerational Health, Murdoch Children's Research Institute, Parkville, VIC, Australia; Departments of General Practice and of Paediatrics, University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia; Women and Kids Theme, South Australian Health and Medical Research Institute, Adelaide, SA, Australia

1. Howard L, Khalifeh H. *World Psychiatry* 2020; 19:313-27.
2. Riggs E, Muyeen S, Brown S et al. *Birth* 2017; 44:145-52.
3. Brown G, Harris T. *Social origins of depression*. London: Tavistock, 1978.
4. Rothe D, Gallinetti J, Lagaay M et al. *Ebola: beyond the health emergency*. Monrovia: Plan International, 2015.
5. Yelland J, Sutherland G, Brown SJ. *BMC Public Health* 2010;10:771.
6. Woolhouse H, Gartland D, Hegarty K et al. *BJOG* 2012;119:315-23.
7. Herrman H, Stewart DE, Diaz-Granados N et al. *Can J Psychiatry* 2011;56:258-65.
8. Weetra D, Glover K, Buckskin M et al. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:88.
9. Ahmed F, Ahmed N, Pissarides C et al. *Lancet Public Health* 2020;5:e240.

DOI:10.1002/wps.20779

(Brown S. *Perinatal mental health and the COVID-19 pandemic*. *World Psychiatry* 2020;19:333-334)

Psicosis posparto: una clave importante sobre la etiología de la enfermedad mental

Howard y Khalifeh¹ revisan magistralmente la epidemiología de los trastornos de salud mental perinatal y la base de evidencia para su manejo. Aquí abordo un aspecto

adicional y una oportunidad fascinante: el papel que puede desempeñar el estudio de las enfermedades mentales perinatales graves en el avance de nuestra comprensión

de la etiología de las afecciones de salud mental.

La estrecha relación entre los episodios graves de enfermedades mentales y el parto,

episodios etiquetados como psicosis posparto, se ha observado durante cientos, si no miles, de años y, más recientemente, este vínculo se ha visto respaldado por estudios clínicos y epidemiológicos². A pesar de este largo historial, no hemos sabido aprovechar esta importante clave sobre la fisiopatología de la enfermedad mental.

Una razón puede ser la confusión que persiste en torno a la clasificación, ya que tanto el DSM como el CIE no tratan adecuadamente la enfermedad mental posparto grave. Al igual que con muchas afecciones de salud mental, hay mucha incertidumbre en torno a los límites, pero está claro el concepto de psicosis posparto, y este concepto sigue siendo útil y es utilizado de manera generalizada por los profesionales clínicos y las propias mujeres. Por ejemplo, la principal organización de tercer nivel que apoya a las mujeres y sus familias en el Reino Unido se llama Acción en la Psicosis Posparto (*Action on Postpartum Psychosis*, app-network.org). Sin embargo, a pesar de esta confusión nosológica, no hay duda de que “la identificamos cuando la vemos”.

¿Qué es, entonces, la psicosis posparto y por qué este trastorno es potencialmente tan importante para nuestra comprensión de la etiología de los trastornos mentales? La psicosis posparto es un episodio grave de enfermedad mental que afecta aproximadamente a 1 de cada 1.000 mujeres después del parto². Aparece en el posparto inmediato, con mayor frecuencia en la primera o segunda semana posparto. Los síntomas se corresponden comúnmente con una psicosis afectiva, siendo frecuente la perplejidad y, a menudo, una presentación que cambia rápida y constantemente (“caleidoscópica”).

La psicosis posparto es una verdadera urgencia psiquiátrica, que suele requerir ingreso hospitalario, pero, a pesar de la gravedad inicial y la rapidez de presentación, el pronóstico es bueno y la mayoría de los episodios responden bien al tratamiento, predominantemente a medicación en la fase aguda. Sin embargo, después de la fase psicótica inicial, las mujeres pueden presentar episodios más prolongados de depresión, y muchas de ellas refieren que la recuperación completa tarda muchos meses. Las intervenciones psicológicas, incluido el apoyo de los compañeros, pueden ser muy útiles a largo plazo en el proceso de recuperación.

Aunque alrededor del 50% de las mujeres con psicosis posparto no han experimentado un episodio previo de enfermedad mental, existe un vínculo claro con el trastorno bipolar, especialmente el trastorno bipolar tipo I. Las mujeres con diagnóstico

previo de trastorno bipolar tienen riesgo elevado (alrededor de uno de cada cinco partos)³. Además, las mujeres que presentan psicosis posparto como un primer episodio, incluso si no es claramente bipolar en su presentación inicial, tienen un alto riesgo de trastorno bipolar posterior⁴.

Por lo tanto, hay una evidencia clara de que el parto es un potente desencadenante de episodios de enfermedad mental grave, y que este riesgo no se distribuye de manera uniforme entre todas las enfermedades mentales, sino que muestra un vínculo específico con el trastorno bipolar. ¿Cuáles son los mecanismos inherentes a esta asociación? Aunque los factores psicológicos y sociales desempeñan claramente un papel importante en los trastornos de salud mental perinatal en general, y en la depresión posparto en particular, en lo que respecta a la psicosis posparto es probable que los factores biológicos sean primarios, e intervengan factores hormonales, inmunitarios, del ritmo circadiano y genéticos².

Hay un incremento espectacular de los niveles de hormonas reproductivas (estrógeno y progesterona) durante el embarazo y una caída abrupta en el posparto inmediato, que corresponde al momento exacto en que se observa el inicio máximo de la psicosis posparto. Se sabe que los periodos de fluctuación hormonal en el ciclo menstrual, por ejemplo, están asociados con síntomas del estado de ánimo, y esto ha propiciado que se consideren los factores hormonales en la etiología de la psicosis posparto. Sin embargo, la base de evidencia para esta afirmación sigue siendo en su mayor parte circunstancial. No se han demostrado sistemáticamente anomalías en los niveles hormonales de mujeres que padecen enfermedades mentales perinatales, pero sigue siendo posible que las mujeres con episodios posparto experimenten diferente sensibilidad a las fluctuaciones hormonales normales asociadas con el embarazo y el parto⁵.

En los últimos años, se ha prestado considerable atención al papel que juegan los mecanismos inmunológicos y la inflamación en los trastornos psiquiátricos. Esto, combinado con el hecho de que el embarazo es un importante reto inmunológico, ha llevado a algunos a plantear la hipótesis de que los mecanismos inmunitarios y neuroinflamatorios desempeñan un papel en la etiología de la psicosis posparto. Un apoyo adicional proviene de la evidencia de mayor riesgo en los primeros embarazos, hallazgo compartido con otros trastornos relacionados con el embarazo, como la preeclampsia,

que se considera impulsada por mecanismos inmunológicos. Los estudios han mostrado alguna evidencia que apunta al papel de los biomarcadores inmunes. Por ejemplo, mujeres con psicosis posparto en un estudio no mostraron la esperada elevación de células T tras el parto, sino que más bien presentaron monocitosis⁶. Además, en un estudio se informó que un pequeño número de mujeres con psicosis posparto (alrededor del 2%) tenían autoanticuerpos antineuronales⁷.

Otra clave sobre la etiología proviene del vínculo conocido entre la alteración del ritmo circadiano y la activación de un trastorno del estado de ánimo, en particular la manía, en combinación con la alteración casi universal de los patrones del sueño que implica tener un bebé. Aunque no se ha estudiado ampliamente, hay cierta evidencia que apoya esta hipótesis. Por ejemplo, en un estudio se observó que las mujeres con trastorno bipolar que referían que la falta de sueño desencadenaba episodios de manía tenían más del doble de probabilidades de haber presentado psicosis posparto⁸.

Otra hipótesis que está recibiendo atención es la potencial participación de factores genéticos. Los estudios familiares y de vinculación sugieren una etiología genética, y se han publicado varios estudios de enlaces y genes candidatos, pero hasta ahora no se han reproducido los resultados². Los tamaños de las muestras se han limitado hasta ahora, pero se están realizando esfuerzos de colaboración a gran escala para aumentar significativamente los datos disponibles.

En resumen, el parto es un potente factor desencadenante de trastornos graves del estado de ánimo, y este vínculo nos brinda oportunidades inigualables para la investigación etiológica. En ningún otro escenario podemos identificar individuos, actualmente bien, que tengan un riesgo tan alto de experimentar un episodio grave de enfermedad mental en un período definido de dos semanas. Además de conocer más sobre la etiología, también tenemos una oportunidad significativa para la prevención, a través del desarrollo de modelos predictivos que permitan identificar qué mujeres tienen un riesgo muy elevado⁹.

Por consiguiente, debemos aprovechar la ventaja de la clave fundamental que representa la psicosis posparto. En primer lugar, necesitamos que este trastorno sea abordado mejor por los sistemas de clasificación CIE y DSM, que en la actualidad son de poca ayuda para asegurar que se registren estos episodios. En segundo lugar, necesitamos formar grandes cohortes

tes de mujeres que hayan experimentado este trastorno para que las colaboraciones internacionales analicen, por ejemplo, sus fundamentos genéticos. Por último, necesitamos estudios prospectivos de poblaciones seleccionadas, por ejemplo, mujeres con episodios previos de trastorno bipolar, aplicando una variedad de paradigmas, desde pruebas de diagnóstico por la imagen hasta otros biomarcadores, que permitan identificar mejor a las personas de alto riesgo.

Ian Jones

National Centre for Mental Health, Cardiff University, Cardiff, UK

1. Howard L, Khalifeh H. *World Psychiatry* 2020;19:313-27.
2. Jones I, Chandra PS, Dazzan P et al. *Lancet* 2014;384:1789-99.
3. Di Florio A, Forty L, Gordon-Smith K et al. *JAMA Psychiatry* 2013;70:168-75.
4. Munk-Olsen T, Laursen TM, Meltzer-Brody S et al. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:428-34.
5. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M et al. *Am J Psychiatry* 2000;157:924-30.

6. Bergink V, Burgerhout KM, Weigelt K et al. *Biol Psychiatry* 2013;73:1000-07.
7. Bergink V, Armangue T, Titulaer MJ et al. *Am J Psychiatry* 2015;172:901-8.
8. Lewis K, Di Florio A, Forty L et al. *J Affect Disord* 2018;225:624-9.
9. Di Florio A, Gordon-Smith K, Forty L et al. *Br J Psychiatry* 2018;213:542-7.

DOI:10.1002/wps.20780

(Jones I. *Postpartum psychosis: an important clue to the etiology of mental illness. World Psychiatry* 2020;19:334-336)

Ansiedad específica del embarazo: un problema poco reconocido

Howard y Khalifeh¹ analizan la alta prevalencia de trastornos mentales comunes en el periodo perinatal y resaltan la necesidad de su detección temprana. En general, la investigación en este campo se ha enfocado principalmente en la depresión perinatal, y se ha descuidado relativamente el papel que desempeña la ansiedad, hasta tiempos recientes. Sin embargo, también es cierto que la ansiedad y la depresión a menudo coexisten.

En una revisión sistemática reciente se informa que la prevalencia de cualquier trastorno de ansiedad clínicamente diagnosticado durante los tres trimestres del embarazo es del 15,2%. En las primeras cuatro semanas después del parto, un 17,8% de las mujeres experimenta síntomas de ansiedad importantes. Estas tasas son más elevadas en países con bajos y medianos ingresos (LMIC) en comparación con los de elevados ingresos².

Una forma de ansiedad que no ha recibido la atención que merece es la ansiedad específica del embarazo (PSA), es decir, el trastorno caracterizado por preocupaciones, inquietudes y temores en torno al embarazo, el parto, la salud del lactante, y la futura paternidad. Se considera que esto es diferente de la ansiedad generalizada, pues ocurre específicamente durante el embarazo y la ansiedad se presenta solo en relación con problemas específicos del embarazo. La PSA muestra una evolución diferente a la de la ansiedad generalizada, predice el peso al nacer y la edad gestacional al nacer, y es más frecuente en mujeres nulíparas.

Un concepto superpuesto es el de la ansiedad relacionada con el embarazo (PRA), que se propuso después de un análisis del concepto en 38 estudios³. La PRA se describe como el nerviosismo y el miedo por la salud del lactante, la salud y el aspecto de la madre, la experiencia con el sistema de asistencia sanitaria y los proble-

mas sociales y económicos en el contexto del embarazo, el parto y la crianza.

Aunque se ha comunicado que la prevalencia de la PSA se acerca a un 29% en países con altos ingresos⁴, estudios en LMIC como India, Irán, Tanzania y China, han informado tasas de hasta el 55,7%. La mayoría de los estudios señalan tasas mayores de PSA en el tercer trimestre del embarazo^{5,6}.

El interés en la PSA ha dado lugar al desarrollo de dos herramientas específicas: la Escala de Detección de la Ansiedad Perinatal (PASS, *Perinatal Anxiety Screening Scale*) y el Cuestionario de Ansiedad Relacionado con el Embarazo-Revisado (PRAQ-R, *Pregnancy-Related Anxiety Questionnaire - Revised*). PASS es un cuestionario de 31 apartados que se utiliza para evaluar una amplia gama de síntomas de ansiedad en mujeres perinatales, con un apartado separado con preguntas de ansiedad específica del embarazo⁷. PRAQ-R es un cuestionario de 10 apartados específicamente enfocados en los síntomas de PSA, como el miedo a dar a luz, las preocupaciones por tener un hijo con discapacidad física o mental, y la inquietud sobre el propio aspecto⁸.

Los factores de riesgo para la PSA son diferentes en los LMIC que en los países con altos ingresos. Estudios realizados en India y África han resaltado que -a pesar del buen apoyo familiar y la vida marital- el estrés percibido, la depresión activa y el número de personas que viven en el hogar predijeron la PSA⁵. En países con altos ingresos, la edad joven, no estar casada, tener un nivel educativo más bajo, tener ingresos familiares más bajos, la nuliparidad y tener un embarazo no deseado se asociaron con un mayor riesgo de PSA⁴.

También se ha visto que la PSA se relaciona con los resultados del embarazo. En mujeres iraníes, la PSA del tercer trimestre se asoció con el parto prematuro. Un estu-

dio realizado en Estados Unidos mostró que altos niveles de PSA se asociaban significativamente con un mayor riesgo de parto prematuro espontáneo, incluso después del ajuste con respecto a varios factores de confusión. Un estudio de cohorte en China demostró que la PSA en el segundo y tercer trimestres se asociaba con lactantes pequeños para la edad gestacional.

La PSA también puede desempeñar un papel en las preferencias de parto, como lo demostró un estudio de cohorte prospectivo multiétnico en Ámsterdam, que reveló que las mujeres con PSA tenían más probabilidades de recibir analgesia/sedación y tenían mayor riesgo de cesárea primaria.

Otro hallazgo importante es la relación de la PSA con el temperamento infantil. En una revisión sistemática, Erickson et al⁹ encontraron una asociación entre la PSA y el temperamento infantil en siete de los nueve estudios revisados; tres de los cuales incluían muestras grandes y representativas, basadas en la población. En un estudio de 282 madres, la PSA durante el segundo y tercer trimestre se asoció significativamente con la reactividad emocional negativa del bebé, principalmente el miedo. La PSA surgió como el único predictor significativo, incluso después del ajuste con respecto a factores de fondo y de síntomas de depresión posnatal y ansiedad general¹⁰.

Se ha demostrado también que la PSA tiene efectos persistentes en el periodo posnatal. Las mujeres que tenían PSA a las 32 semanas de gestación mostraron ansiedad clínicamente significativa a los seis meses posparto, incluso después de controlar la ansiedad generalizada prenatal.

Es probable que el riesgo de PSA sea particularmente alto en países con tasas elevadas de mortalidad materna e infantil. En los países africanos, las tasas de mortalidad materna oscilan entre 163 y 533 por 100.000. En algunos países africanos, 51 de cada 1000 niños pueden no sobrevivir a

su primer año de vida. Además, las mujeres embarazadas en estas regiones pueden enfrentar desafíos como la inseguridad alimentaria y la falta de servicios de maternidad adecuados, lo que puede contribuir a altos niveles de ansiedad en torno a su embarazo y los resultados en el niño.

Consideramos que la investigación en el campo de la salud mental perinatal debe ser específica del contexto y tener como objetivo desarrollar métodos útiles de detección y evaluación, además de intervenciones y servicios rentables. De hecho, el área de PSA puede ser particularmente relevante para los LMIC.

La PSA debe considerarse como una entidad distintiva, que puede tener diferentes características clínicas y evolución en

comparación con la ansiedad generalizada. Sin embargo, parece ser un tema poco estudiado y poco reconocido en la salud mental perinatal. Considerando su repercusión en los resultados tanto maternos como fetales, necesita mayor atención tanto por parte de los profesionales clínicos como de los investigadores.

Prabha S. Chandra, Madhuri H. Nanjundaswamy

Department of Psychiatry, National Institute of Mental Health and Neurosciences, Bangalore, India

1. Howard L, Khalifeh H. *World Psychiatry* 2020; 19:313-27.
2. Dennis C-L, Falah-Hassani K, Shiri R. *Br J Psychiatry* 2017;210:315-23.

3. Bayrampour H, Ali E, McNeil DA et al. *Int J Nurs Stud* 2016;55:115-30.
4. Arch JJ. *Compr Psychiatry* 2013;54:217-28.
5. Madhavanprabhakaran GK, D'Souza MS, Nair KS. *Int J Afr Nurs Sci* 2015;3:1-7.
6. Khalesi ZB, Bokaie M. *Afr Health Sci* 2018; 18:569.
7. Somerville S, Dedman K, Hagan R et al. *Arch Womens Ment Health* 2014;17:443-54.
8. Huizink AC, Delforterie MJ, Scheinin NM et al. *Arch Womens Ment Health* 2016;19:125-32.
9. Erickson NL, Gartstein MA, Dotson JAW. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2017;46: 588-600.
10. Nölvi S, Karlsson L, Bridgett DJ et al. *J Affect Disord* 2016;199:163-70.

DOI:10.1002/wps.20781

(Chandra PS, Nanjundaswamy MH. Pregnancy specific anxiety: an under-recognized problem. World Psychiatry 2020;19:336-337)

Los trastornos mentales perinatales paternos están indisolublemente vinculados a la mortalidad materna e infantil

Aunque las mujeres y su descendencia soportan de manera desproporcionada la carga de morbilidad y mortalidad de los trastornos mentales perinatales, no se ha debe olvidar a los hombres en los entornos de la asistencia perinatal. Sin embargo, históricamente, según resaltan Howard y Khalifeh¹, se han pasado por alto.

En comparación con los trastornos mentales maternos, ha habido escasa investigación sobre la prevalencia, patogenia, riesgo, impacto y coste económico de los trastornos mentales comunes de los padres durante el periodo perinatal, y de intervenciones específicas que pudieran fundamentar modelos de prestación de servicios centrados en la familia.

Durante los últimos cinco años, el enfoque ha cambiado un poco y se ha reforzado el foco en los hombres, en especial en lo que respecta a la depresión y ansiedad perinatal. A esto se suma el reconocimiento de que el embarazo, el nacimiento y la paternidad influyen directamente en la salud mental y el bienestar de los hombres. No obstante, la depresión y la ansiedad perinatal paterna no se reconocen como entidades diagnósticas definidas en el DSM-5. La falta de criterios diagnósticos explícitos ha dado lugar a la heterogeneidad en la forma en que se definen estos trastornos, y ha contribuido a la variabilidad en los resultados de la investigación.

Los periodos prenatal, de parto y alumbramiento, así como posnatal, se caracterizan por cambios psicológicos, emocionales, biológicos, sociales y de roles que señalan

la transición a la paternidad. En una proporción sustancial de padres, esta transición también se asocia con problemas de salud mental graves y perturbadores. Los trastornos perinatales del estado de ánimo y por ansiedad son comunes en los hombres y, al igual que en las mujeres, pueden ocasionar problemas cognitivos, de desarrollo y de comportamiento, así como trastornos del estado de ánimo y de ansiedad en la descendencia².

Las estimaciones de prevalencia de la depresión durante el embarazo y hasta un año después del parto son del 8% en hombres, casi el doble que la tasa de la población masculina adulta en general. La prevalencia tiene un promedio del 16% para cualquier trastorno de ansiedad en los periodos prenatal y posnatal, una tasa equivalente a la que se observa en la población general^{3,4}. Sin embargo, las tasas de prevalencia de ansiedad en los padres durante el periodo perinatal son muy variables, oscilando del 2,4% al 51%. Esto refleja, en cierta medida, diferencias metodológicas entre los estudios en cuanto a medición, muestreo, criterios de elegibilidad, condiciones de estudio y factores culturales⁵. Cabe señalar que es probable que las tasas de depresión y ansiedad en hombres y padres estén subestimadas, en vista de que los hombres infranotifican los síntomas.

Aunque no se ha dilucidado la etiopatogenia de la depresión y ansiedad perinatal paterna, es plausible que exista una interrelación compleja entre la predisposición biológica a nivel individual (por ejemplo,

determinantes genéticos, epigenéticos y neuroendocrinos), variables psicosociales, estrés relacional y factores ambientales y sociales.

Cabe destacar que la depresión perinatal materna y paterna son mutuamente interdependientes. La depresión materna es uno de los predictores más comunes de la depresión perinatal paterna, mientras que las madres cuyas parejas están deprimidas, tienen más de cuatro veces más probabilidades de empeorar los síntomas hacia los seis meses después del parto⁶.

En los hombres también hay una elevada coexistencia de ansiedad y depresión, con altos niveles de ansiedad durante el periodo perinatal que contribuyen a la depresión, el estrés y la percepción de una autoeficacia disminuida para hacer frente a los desafíos de la paternidad^{4,5}. Lamentablemente, es muy limitada nuestra comprensión de las trayectorias de la depresión y la ansiedad concurrentes en relación con la etapa perinatal, y de los factores que precipitan, perpetúan y mantienen la aparición de depresión-ansiedad en los periodos prenatal y posnatal. Se necesitan estudios longitudinales que evalúen de forma prospectiva los trastornos y síntomas del estado de ánimo y por ansiedad en hombres antes del embarazo y en intervalos repetidos durante el periodo perinatal, y que incluyan controles masculinos “no perinatales”, para diferenciar los efectos prenatales de la depresión y la ansiedad de la variación normal⁴.

Pese a la prevalencia y el impacto de los trastornos del estado de ánimo y por ansie-

dad perinatales paternos, son muy pocos los programas centrados en la familia que buscan abordar el bienestar de los padres. Además, llama la atención la ausencia de ensayos controlados aleatorizados (ECA) de psicoterapia y farmacoterapia individualizadas. En este momento se desconocen los beneficios de los tratamientos basados en la terapia cognitivo-conductual (TCC), que han demostrado eficacia en la depresión y ansiedad perinatales maternas. Lo mismo ocurre con los beneficios de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, que no se han evaluado en ECA de madres embarazadas por cuestiones éticas.

Se han propuesto varios modelos asistenciales para los padres. En primer lugar, incluir a los padres como parejas de apoyo para las madres que padecen depresión perinatal tratada con TCC individual o de grupo. En segundo lugar, utilizar una estrategia dirigida a toda la familia que incluya la participación de la pareja en el tratamiento al mismo tiempo (por ejemplo, terapia de pareja). En tercer lugar, brindar opciones de tratamiento exclusivas para padres con trastornos mentales perinatales (por ejemplo, TCC). La TCC administrada en grupo o a través de internet puede ser

una opción viable, pues hay cierta evidencia de que se asocian con tasas de deserción más bajas en los hombres.

En una revisión sistemática de intervenciones para la depresión perinatal paterna, seis de los 14 estudios mostraron una reducción significativa pero pequeña en las puntuaciones de depresión, mientras que los ocho restantes no notificaron efectos beneficiosos⁷. Todas las intervenciones tuvieron una orientación psicoeducativa y, curiosamente, ninguna estaba dirigida exclusivamente a la salud mental paterna. En cambio, abordaron el bienestar paterno de manera indirecta al enfocarse en la madre, el bebé o la relación de pareja.

Todo esto requiere ensayos de intervención psicológica y farmacológica dirigidos a los padres, incluidos ensayos de intervenciones transdiagnósticas para los trastornos concurrentes del estado de ánimo, ansiedad y por consumo de sustancias, a fin de establecer lo que funciona. La urgencia de proporcionar intervenciones a los hombres se ve subrayada por los hallazgos de una asociación entre la depresión de los padres durante el periodo posnatal y la depresión posterior en las hijas a los 18 años⁸.

Las enfermedades mentales perinatales no pueden abordarse de manera óptima si

no se incluye a los hombres como parte activa en el proceso continuo de la asistencia prenatal y posnatal. Los servicios de salud mental perinatal deberían incorporar sistemáticamente la evaluación integral de la psicopatología paterna. El momento de actuar es ahora.

Soraya Seedat

Department of Psychiatry, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Stellenbosch, South Africa.

1. Howard L, Khalifeh H. *World Psychiatry* 2020; 19:313-27.
2. Gentile S, Fusco ML. *Psychiatry Res* 2017;252: 325-32.
3. Cameron EE, Sedov ID, Tomfohr-Madsen LM. *J Affect Disord* 2016;206:189-203.
4. Leach LS, Poyser C, Cooklin AR et al. *J Affect Disord* 2016;190:675-86.
5. Philpott LF, Savage E, FitzGerald S et al. *Midwifery* 2019;76:54-101.
6. Paulson JF, Bazemore SD, Goodman JH et al. *Arch Womens Ment Health* 2016;19:655-63.
7. Goldstein Z, Rosen B, Howlett A et al. *J Affect Disord* 2020;265:505-10.
8. Gutierrez-Galve L, Stein A, Hanington L et al. *JAMA Psychiatry* 2019;76:290-6.

DOI:10.1002/wps.20782

(Seedat S. Paternal perinatal mental disorders are inextricably linked to maternal and child morbidity. World Psychiatry 2020;19:337-338)

Naturaleza y prevalencia de las combinaciones de trastornos mentales y su asociación con mayor mortalidad en un estudio de cohortes basado en la población

Oleguer Plana-Ripoll¹, Katherine L. Musliner^{1,2}, Søren Dalsgaard^{1,2}, Natalie C. Momen¹, Nanna Weyer¹, Maria K. Christensen^{1,3}, Esben Agerbo^{1,2,4}, Kim Moesgaard Iburg³, Thomas Munk Laursen¹, Preben Bo Mortensen^{1,2,4}, Carsten Bøcker Pedersen^{1,2,4,5}, Liselotte Vogdrup Petersen^{1,2}, Damian F. Santomauro⁶⁻⁸, Bjarni J. Vilhjálmsson^{1,2}, Harvey A. Whiteford⁶⁻⁸, John J. McGrath^{1,6,9}

¹National Centre for Register-based Research, Aarhus University, Aarhus, Denmark; ²Lundbeck Foundation Initiative for Integrative Psychiatric Research (iPSYCH), Aarhus, Denmark; ³Department of Public Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark; ⁴Centre for Integrated Register-based Research at Aarhus University, Aarhus, Denmark; ⁵Big Data Centre for Environment and Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark; ⁶Queensland Centre for Mental Health Research, Wacol, QLD, Australia; ⁷School of Public Health, University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia; ⁸Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington, Seattle, WA, USA; ⁹Queensland Brain Institute, University of Queensland, St. Lucia, QLD, Australia

Nunca se ha informado de manera exhaustiva sobre la naturaleza y prevalencia de las combinaciones de los trastornos mentales y sus asociaciones con la mortalidad prematura. Describimos las combinaciones más frecuentes de trastornos mentales y calculamos la mayor mortalidad asociada a estas combinaciones. Diseñamos un estudio de cohortes basado en la población que incluye las 7.505.576 personas que vivían en Dinamarca en algún momento entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 2016. La información sobre los trastornos mentales y mortalidad se obtuvo a partir de registros nacionales. Hasta un total de 546.090 individuos (10,5%) que vivían en Dinamarca el 1 de enero de 1995 fueron diagnosticados por lo menos de un trastorno mental durante el periodo de seguimiento de 22 años. La tasa bruta global de diagnóstico de trastornos mentales fue 9,28 (IC 95%: 9,26-9,30) por 1.000 personas-año. La tasa de diagnóstico de trastornos mentales adicionales fue 70,01 (IC 95%: 69,80-70,26) por 1000 personas-año para individuos con un trastorno ya diagnosticado. Al final del seguimiento, dos de cada cinco individuos con trastornos mentales habían sido diagnosticados de dos o más tipos de trastorno. Los más frecuentes fueron los trastornos neuróticos/relacionados con el estrés/somatormorfos (CIE-10 F40-F48) y los trastornos del estado de ánimo (CIE-10 F30-F39), que -solos o en combinación con otros trastornos- se presentaron en 64,8% de los individuos con algún diagnóstico de trastorno mental. Las tasas de mortalidad fueron más elevadas en las personas con trastornos mentales en comparación con las que no los tenían. El cociente máximo de tasa de mortalidad fue 5,97 (IC 95%: 5,52-6,45) para la combinación de esquizofrenia (CIE-10 F20-F29), trastornos neuróticos relacionados con el estrés/somatormorfos y trastornos por consumo de sustancias (CIE-10 F10-F19). Cualquier combinación de trastornos mentales se asoció a una esperanza de vida más breve en comparación con la de la población danesa general; las diferencias en la esperanza de vida restante fluctuaron de 5,06 años (IC 95%: 5,01-5,11) a 17,46 años (IC 95%: 16,86-18,03). La máxima mortalidad adicional se observó en las combinaciones que incluían trastornos por consumo de sustancias. En este estudio se informa de nuevos cálculos relacionados con la "fuerza de la comorbilidad" y aporta nuevos aspectos de la contribución de los trastornos por consumo de sustancias a la mortalidad prematura en pacientes con trastornos mentales comórbidos.

Palabras clave: Trastornos mentales, comorbilidad, mortalidad, esperanza de vida, trastornos por consumo de sustancias, trastornos del estado de ánimo, trastornos neuróticos/relacionados con el estrés/somatormorfos, esquizofrenia.

(Plana-Ripoll O, Musliner KL, Dalsgaard S, Momen NC, Weyer N, Christensen MK et al. *Nature and prevalence of combinations of mental disorders and their association with excess mortality in a population-based cohort study. World Psychiatry* 2020;19:339-349)

Durante mucho tiempo se ha reconocido que los individuos con un trastorno mental tienen más riesgo de desarrollar posteriormente otros trastornos mentales¹. En un estudio reciente basado en exhaustivos registros daneses, demostramos la naturaleza generalizada de la comorbilidad en los trastornos mentales al demostrar que individuos con cualquier tipo de diagnóstico psiquiátrico tenían mayor riesgo de desarrollar posteriormente los otros tipos de trastornos mentales². En ese estudio, restringimos los análisis a pares de trastornos. Esta premisa simplificante permitía que los análisis fueran más rastreables, pero ignoraba el hecho de que algunos individuos tendrán tres o más tipos de trastornos mentales.

Aunque los métodos estadísticos han esclarecido algunos aspectos de los patrones de comorbilidad (por ejemplo, trastornos interiorizantes y exteriorizantes definidos por el análisis de clases latentes)^{3,4}, no se ha descrito previamente la naturaleza y prevalencia de las combinaciones de trastornos mentales de una manera exhaustiva. Los grupos de trastornos pueden considerarse en conjuntos ordenados temporalmente (es decir, permutaciones) o en conjuntos que ocurrieron en un periodo de observación, independientemente del orden temporal (es decir, combinaciones). Para mantener manejable el análisis de la comorbilidad, optamos por explorar combinaciones de trastornos mentales independientemente

del orden temporal. De hecho, en nuestra investigación previa² observamos que, para pares de trastornos mentales con edades de inicio comparables (por ejemplo, depresión y trastornos por ansiedad)⁵, el riesgo de comorbilidad a menudo era simétrico, independientemente del trastorno que apareciera primero.

Es evidente que los trastornos mentales se asocian a mortalidad prematura⁶⁻⁸. Sin embargo, las métricas relacionadas con la mortalidad, como las tasas de mortalidad, por lo general se muestran para tipos únicos de trastornos mentales^{9,10}, o categorías amplias de trastornos mentales⁷. Aunque es útil comparar estas estimaciones entre los trastornos mentales, y algunos modelos se ajustan a los trastornos mentales previos¹¹, dichos estudios no han captado la naturaleza completa de la comorbilidad y su potencial impacto sobre la mortalidad.

Basándonos en los tipos de trastornos mentales incluidos en el estudio Morbilidad Global de Enfermedades (*Global Burden of Disease*), demostramos recientemente que las personas con dos o más tipos de trastornos mentales tienen una esperanza de vida más corta (es decir, más años de vida perdidos) en comparación con las que padecen un tipo de trastorno mental¹². Es necesario dilucidar con más precisión las asociaciones entre combinaciones específicas de trastornos mentales y la mayor mortalidad.

Tuvimos la oportunidad de explorar las preguntas de investigación mencionadas anteriormente utilizando registros daneses de gran calidad. Los objetivos del presente estudio fueron: a) describir la tasa de acumulación de trastornos mentales en el curso del tiempo; b) explorar la prevalencia y las correlaciones demográficas de las combinaciones de trastornos mentales; c) estimar la tasa de mortalidad para estas combinaciones; y d) estimar la reducción de la esperanza de vida para cada serie de trastornos mentales.

Basándonos en nuestras observaciones previas de que los trastornos comunes, como trastornos del estado de ánimo, trastornos neuróticos/relacionados con el estrés/somatormorfos y trastornos por consumo de sustancias, se asociaban con riesgos apreciables de desarrollar otra gama de trastornos², predijimos que estos trastornos se observarían en muchas combinaciones comunes. Además, dado que estimamos que los trastornos por consumo de sustancias se relacionaban fuertemente con una mortalidad prematura (al analizar tanto las tasas de mortalidad como la esperanza de vida)⁷, y que la esperanza de vida era más corta para aquellos con dos o más tipos de trastornos mentales¹², predijimos que las combinaciones que incluían trastornos por consumo de sustancias o un mayor número de trastornos se asociarían con mayor riesgo de mortalidad prematura.

MÉTODOS

Población de estudio

Definimos dos cohortes basadas en la población –una dinámica y otra fija– a fin de optimizar los análisis de las preguntas de investigación clave en este estudio.

La cohorte dinámica incluyó todas las 7.505.576 personas de menos de 95 años que vivían en algún momento en Dinamarca entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 2016. Cada individuo en el estudio fue objeto de seguimiento desde su nacimiento, inmigración a Dinamarca, o desde el 1 de enero de 1995 (lo que ocurriera último) hasta su muerte, emigración de Dinamarca, 95º cumpleaños o hasta el 31 de diciembre de 2016 (lo que ocurriera primero).

La cohorte fija comprendía un subconjunto de la cohorte dinámica. Más específicamente, incluyó los 5.205.859 individuos que vivían en Dinamarca el 1 de enero de 1995 (por consiguiente, no incluyó a los nacidos o que inmigraron a Dinamarca después de esa fecha).

Todos los datos se obtuvieron del Sistema de Registro Civil Danés¹³, que ha mantenido información sobre todos los residentes desde 1968, incluyendo género, fecha de nacimiento, información continuamente actualizada del estado vital y un número de identificación personal único que se puede utilizar para vincular la información de varios registros nacionales.

Evaluación de los trastornos mentales

La información sobre trastornos mentales se obtuvo del Registro Central de Investigación Psiquiátrica Danés¹⁴, que contiene datos de todos los ingresos en centros de hospitalización psiquiátrica desde 1969 y todas las visitas a los servicios psiquiátricos de pacientes ambulatorios y servicios de urgencias desde 1995.

El sistema diagnóstico que se utilizó fue la modificación danesa del CIE-8 de 1969 a 1993, y del CIE-10 de 1994 en adelante. A fin de que los análisis fueran manejables, y para evitar la comorbilidad identificada en dominios amplios (por ejemplo, en varios tipos de

trastornos de ansiedad o trastornos por consumo de sustancias), utilizamos las categorías del subcapítulo del CIE-10 consideradas en publicaciones previas con base en los registros daneses^{2,3}: trastornos mentales orgánicos, incluidos los sintomáticos (F00-F09); trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de sustancias psicoactivas (trastornos por consumo de sustancias) (F10-F19); esquizofrenia y trastornos relacionados (F20-F29); trastornos del estado de ánimo (F30-F39); trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos (F40-F48); trastornos de la conducta alimentaria (F50); trastornos de la personalidad (F60); discapacidad intelectual (F70-F79); trastornos generalizados del desarrollo (F84); y trastornos emocionales y del comportamiento cuyo inicio por lo general es en la infancia y adolescencia (aquí abreviados como “trastornos del comportamiento”) (F90-F98).

Para cada individuo del estudio, se definió la fecha de inicio de cada trastorno como la fecha del primer contacto con el sistema asistencial psiquiátrico.

Análisis estadístico

Las estimaciones de prevalencia y los correlatos demográficos de todas las combinaciones de trastornos mentales se calcularon utilizando la cohorte fija de personas que vivían en Dinamarca el 1 de enero de 1995, que tenían 22 años de seguimiento (a menos que se censuraran por muerte o emigración). Se hizo así para permitir la acumulación de comorbilidad en el curso del tiempo, y la medición de correlatos demográficos en la misma fecha (lo que no hubiera sido posible con la cohorte dinámica).

Describimos la tasa y el número de diferentes trastornos mentales diagnosticados durante el periodo de 22 años según el género, país de nacimiento (Dinamarca u otros) y varias características basales (cada una medida el 1 de enero de 1995): edad, ingresos anuales brutos, máxima formación educativa alcanzada, y afiliación al mercado laboral¹⁵. Los análisis *post-hoc* compararon la tasa de diagnósticos entre diferentes categorías utilizando pruebas de Wald.

Los resultados sobre la mortalidad se basaron en la cohorte dinámica (la cohorte fija de individuos que vivían en Dinamarca el 1 de enero de 1995 más los que nacieron o inmigraron a Dinamarca entre 1995 y 2016). Utilizamos la cohorte dinámica para estimar la mortalidad debido a que los análisis de tiempo hasta el evento pueden manejar fácilmente cohortes dinámicas, y la muestra más grande nos proporcionó estimaciones más precisas.

A cada persona se le clasificó de acuerdo con la presentación de una combinación específica de trastornos mentales, y todos los trastornos se modelizaron como variables que variaban en función del tiempo¹⁶. La fecha de inicio para una determinada combinación de trastornos se basó en la fecha del diagnóstico del último de los trastornos.

Los cocientes de tasas de mortalidad (MRR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) se calcularon utilizando modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox, teniendo en cuenta la edad como escala de tiempo subyacente, y ajustando con respecto a género y tiempo calendario. Se obtuvieron estimaciones específicas de género mediante la inclusión de un término de interacción en los modelos.

Teniendo en cuenta estudios previos^{7,8,10}, la esperanza de vida restante, tras el inicio de una combinación de trastornos en comparación con la población general del mismo género y edad, se calculó como exceso de años de vida perdidos. Recientemente se ha publicado el desarrollo técnico de este método^{8,17}, y se dispone de

una descripción detallada de cómo implementarlo¹⁸. Se obtuvieron los intervalos de confianza para estas estimaciones utilizando la técnica de *bootstrap* no paramétrica con 1000 iteraciones.

Se realizaron todos los análisis utilizando el programa R versión 3.5.2. La Agencia Danesa de Protección de Datos, Estadísticas de Dinamarca y la Autoridad Danesa de Datos de Salud aprobaron este estudio.

RESULTADOS

La cohorte fija de 5.205.859 residentes daneses el 1 de enero de 1995 (2.569.673 hombres y 2.636.186 mujeres) fue objeto de seguimiento durante 96,2 millones de personas-año, y el periodo de seguimiento individual más prolongado fue de 22 años (1995-2016). En general, el 75% de las personas fue objeto de seguimiento durante un mínimo de 17,7 años.

Durante el periodo de seguimiento, a 546.090 personas (10,5%) se les diagnosticó al menos un trastorno mental. La tasa bruta general de diagnóstico de trastornos mentales fue 9,28 (IC 95%: 9,26-9,30) por 1000 personas-año.

La tasa de trastornos mentales fue más baja en hombres que en mujeres, en individuos de 45 a 64 años en comparación con otros grupos de edad, en los nacidos en Dinamarca en comparación con los nacidos en otros lugares, en personas con mayores ingresos frente a aquellas con menores ingresos, en el grupo de mayor formación educativa frente al de menor formación educativa, y en trabajadores frente a los desempleados o fuera de la fuerza laboral ($p < 0,001$ para todas las comparaciones, ver Tabla 1).

La tasa de diagnóstico de trastornos mentales adicionales fue de 70,01 (IC 95%: 69,80-70,26) por 1.000 personas-año para individuos con un trastorno ya diagnosticado. En los individuos con dos trastornos, la tasa de trastornos adicionales fue de 63,70 (IC 95%: 63,35-64,06) por 1.000 personas-año. Las tasas de trastornos adicionales descendieron ligeramente a 55,33 (IC 95%: 54,77-55,89) y 45,48 (IC 95%: 44,57-46,42) para individuos con diagnóstico de tres, cuatro o más trastornos, respectivamente.

Trastornos mentales según cómputo y tipo

Durante el periodo de seguimiento de 22 años, en las 546.090 personas con al menos un trastorno se estableció un total de 892.449 diagnósticos de trastorno mental. Al final del seguimiento, hubo 332.715 personas (6,2%) con exactamente un trastorno, 137.992 (2,7%) con exactamente dos, 57.052 (1,1%) con exactamente tres y 28.331 (0,5%) con cuatro o más trastornos mentales (ver Tabla 1).

En la Tabla 2 y la Figura 1 se presenta la prevalencia de todos los trastornos en 22 años. Los trastornos mentales más frecuentes fueron los trastornos neuróticos/relacionados con el estrés/somatomorfos (4,6% de la población total) y los trastornos del estado de ánimo (3,8% de la población total). De los individuos con al menos un trastorno mental, un 43,5% tenía un trastorno neurótico/relacionado con el estrés/somatomorfo y 36,6% tenía un trastorno del estado de ánimo.

Series más comunes de trastornos mentales

Observamos 616 de 1.024 posibles series de trastornos (210 combinaciones de trastornos sin considerar el orden de tiempo). Los 52 grupos más frecuentes (con un mínimo de 1.000 individuos

cada uno), que representan el 92,8% de todas las personas con diagnóstico de trastornos mentales, se muestran en la Figura 1.

Las tres series más comunes estuvieron compuestas por un tipo de trastorno (series de exactamente un único cómputo): trastornos neuróticos/relacionados con el estrés/somatomorfos (N=96.478; 17,7% del total de 546.090 individuos con al menos un diagnóstico), trastornos orgánicos (N=76.503; 14,0%) y trastornos del estado de ánimo (N=67.267; 12,3%).

La cuarta serie más frecuente fue la de trastornos del estado de ánimo comórbido y neuróticos/relacionados con el estrés/somatomorfos concomitantes (que también fue la serie más frecuente con exactamente dos conteos; N=34.504; 6,3%). La serie más frecuente de exactamente tres trastornos consistió en trastornos del estado de ánimo, neuróticos/relacionados con el estrés/somatomorfos y de la personalidad (N=10.592; 1,9%). Estos tres tipos de trastornos, en combinación con los trastornos por consumo de sustancias, representaron la serie más común de exactamente cuatro recuentos (N=4.414; 0,8%).

De hecho, los trastornos del estado de ánimo o neuróticos/relacionados con el estrés/somatomorfos, solos o en combinación con otros trastornos, se presentaron en un 64,8% de los individuos con diagnóstico de algún trastorno mental. Este porcentaje se incrementó hasta el 80,0% en individuos con exactamente dos trastornos, a 91,6% en aquellos con tres trastornos y a 97,7% en aquellos con cuatro o más trastornos.

Mortalidad adicional asociada con combinaciones de trastornos mentales

La cohorte dinámica estuvo compuesta por el total de 5.205.859 personas de la cohorte fija junto a unas 2.299.717 personas adicionales nacidas en Dinamarca o que inmigraron a este país después del 1 de enero de 1995, lo que dio lugar a un total de 7.505.576 individuos (3.742.852 hombres y 3.762.724 mujeres) y 116,5 millones de personas-año de seguimiento.

En total, 1.171.035 personas (589.337 hombres y 581.698 mujeres) fallecieron durante el periodo de observación de 22 años (15,6% de todos los hombres y mujeres). Las tasas de mortalidad (MRR) fueron más altas para personas con alguna de las 52 combinaciones más frecuentes de trastornos mentales en comparación con aquellas sin trastornos mentales, excepto por las que experimentaron la combinación de trastorno de la conducta y del desarrollo generalizados (MRR 1,11; IC 95%: 0,67-1,84). La MRR más alta fue 5,97 (IC 95%: 5,52-6,45) para la combinación de tres trastornos: esquizofrenia, trastornos neuróticos/relacionados con el estrés/somatomorfos y trastornos por consumo de sustancias (Figura 2).

Cada una de las 52 combinaciones de trastornos mentales se asoció con una esperanza de vida más corta en comparación con la de la población general. La diferencia más pequeña en la esperanza de vida restante se observó en los trastornos orgánicos: 5,06 años (IC 95%: 5,01-5,11). La mayor diferencia en la esperanza de vida se observó en personas diagnosticadas con la combinación de los tres trastornos que incluyen esquizofrenia, trastorno de la personalidad y trastorno por consumo de sustancias: 17,46 años (IC 95%: 16,86-18,03) (ver Figura 2).

Los hombres tuvieron tasas de mortalidad más elevadas y mayor reducción de la esperanza de vida que las mujeres para varios trastornos (por ejemplo, esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo, trastornos neuróticos/relacionados con el estrés/somatomorfos, trastornos por consumo de sustancias) y combinaciones

Tabla 1 Diagnósticos de trastornos mentales de acuerdo con las características iniciales de la cohorte fija (aquellos que vivían en Dinamarca el 1 de enero de 1995)

	Seguimiento			Tasa de trastornos mentales por 1000 personas-años		Número (%) de personas diagnosticadas de trastornos mentales en 1995-2016				
	N	%	(millones de personas-años)	Tasa (IC 95 %)	p	Ningún diagnóstico	Exactamente uno	Exactamente dos	Exactamente tres	Cuatro o más
Todas las personas	5.205.859	100,0	96,2	9,28 (9,26-9,30)	-	4.659.769 (89,5)	322.715 (6,2)	137.992 (2,7)	57.052 (1,1)	28.331 (0,5)
Género										
Mujeres	2.636.186	50,6	48,8	10,22 (10,19-10,24)	Ref.	2.329.457 (88,4)	183.055 (6,9)	76.453 (2,9)	31.496 (1,2)	15.725 (0,6)
Hombres	2.569.673	49,4	47,4	8,32 (8,29-8,34)	<0,001	2.330.312 (90,7)	139.660 (5,4)	61.539 (2,4)	25.556 (1,0)	12.606 (0,5)
Edad en años										
0-24	1.601.184	30,8	32,4	11,16 (11,13-11,20)	Ref.	1.400.078 (87,4)	104.258 (6,5)	54.490 (3,4)	26.783 (1,7)	15.575 (1,0)
25-44	1.546.373	29,7	31,7	8,15 (8,12-8,18)	<0,001	1.397.201 (90,4)	79.074 (5,1)	42.451 (2,7)	18.652 (1,2)	8.995 (0,6)
45-64	1.264.591	24,3	23,9	6,48 (6,45-6,51)	<0,001	1.163.068 (92,0)	64.262 (5,1)	25.163 (2,0)	8.834 (0,7)	3.264 (0,3)
65-84	710.330	13,6	7,8	14,24 (14,15-14,32)	<0,001	621.377 (87,5)	70.455 (9,9)	15.270 (2,1)	2.739 (0,4)	489 (0,1)
85+	83.381	1,6	0,3	19,97 (19,47-20,48)	<0,001	78.045 (93,6)	4.666 (5,6)	618 (0,7)	44 (0,1)	8 (0,0)
País de nacimiento										
Dinamarca	4.909.089	94,3	91,2	9,14 (9,12-9,16)	Ref.	4.398.470 (89,6)	302.871 (6,2)	128.048 (2,6)	53.284 (1,1)	26.416 (0,5)
Otro	279.953	5,4	4,8	11,96 (11,86-12,06)	<0,001	246.092 (87,9)	18.739 (6,7)	9.563 (3,4)	3.676 (1,3)	1.883 (0,7)
Desconocido	16.817	0,3	0,2	9,45 (9,07-9,85)	0,109	15.207 (90,4)	1.105 (6,6)	381 (2,3)	92 (0,5)	32 (0,2)
Ingreso anual bruto										
Primer tercil	1.729.421	33,2	26,7	14,85 (14,80-14,90)	Ref.	1.482.786 (85,7)	149.100 (8,6)	61.036 (3,5)	24.141 (1,4)	12.358 (0,7)
Segundo tercil	1.729.404	33,2	34,5	8,65 (8,62-8,68)	<0,001	1.551.023 (89,7)	101.624 (5,9)	46.463 (2,7)	20.268 (1,2)	10.026 (0,6)
Tercer tercil	1.729.407	33,2	34,6	5,58 (5,55-5,60)	<0,001	1.610.373 (93,1)	70.879 (4,1)	29.868 (1,7)	12.441 (0,7)	5.846 (0,3)
Sin información	17.627	0,30	0,2	14,00 (13,54-14,48)	0,001	15.587 (88,4)	1.112 (6,3)	625 (3,5)	202 (1,1)	101 (0,6)
Máxima formación educativa alcanzada										
Escuela primaria	1.501.845	28,8	27,9	11,63 (11,59-11,67)	Ref.	1.306.090 (87,0)	113.138 (7,5)	50.673 (3,4)	21.054 (1,4)	10.890 (0,7)
Secundaria/formación vocacional	2.044.183	39,3	40,9	8,10 (8,07-8,13)	<0,001	1.846.787 (90,3)	112.270 (5,5)	51.436 (2,5)	22.566 (1,1)	11.124 (0,5)
Educación superior	1.161.094	22,3	22,9	7,20 (7,16-7,23)	<0,001	1.062.171 (91,5)	56.650 (4,9)	25.734 (2,2)	11.076 (1,0)	5.463 (0,5)
Sin información	498.737	9,6	4,4	16,12 (16,00-16,24)	<0,001	444.721 (89,2)	40.657 (8,2)	10.149 (2,0)	2.356 (0,5)	854 (0,2)
Afiliación al mercado laboral										
Empleado	3.197.123	61,4	65,2	6,41 (6,39-6,43)	Ref.	2.944.905 (92,1)	145.423 (4,5)	65.480 (2,0)	28.088 (0,9)	13.227 (0,4)
Desempleado	324.286	6,2	6,5	12,80 (12,71-12,88)	<0,001	277.111 (85,5)	24.699 (7,6)	13.152 (4,1)	6.178 (1,9)	3.146 (1,0)
Fuera de la fuerza laboral por otros motivos	1.587.885	30,5	24,2	15,95 (15,90-16,00)	<0,001	1.345.347 (84,7)	149.862 (9,4)	58.372 (3,7)	22.492 (1,4)	11.812 (0,7)
Sin información	96.565	1,9	0,3	18,25 (17,80-18,71)	<0,001	92.406 (95,7)	2.731 (2,8)	988 (1,0)	294 (0,3)	146 (0,2)

Tabla 2 Trastornos mentales diagnosticados en 1995-2016 según tipo y cómputo

	Por lo menos uno (N=546.090; 10,5%)		Exactamente uno (N=322.715; 6,2%)		Exactamente dos (N=137.992; 2,6%)		Exactamente tres (N=57.052; 1,1%)		Cuatro o más (N=28.331; 0,5%)		
	Diagnósticos	% de la población total	% de 1+ trastornos	Diagnósticos	% de 1 trastorno	Diagnósticos	% de 2 trastornos	Diagnósticos	% de 3 trastornos	Diagnósticos	% de 4+ trastornos
Trastornos orgánicos	111.575	2,1%	20,4%	76.503	23,7%	22.694	16,4%	7.694	13,5%	4.684	16,5%
Trastornos por consumo de sustancias	109.264	2,1%	20,0%	27.639	8,6%	36.562	26,5%	25.828	45,3%	19.235	67,9%
Esquizofrenia	73.131	1,4%	13,4%	19.884	6,2%	22.852	16,6%	15.654	27,4%	14.741	52,0%
Trastornos del estado de ánimo	199.701	3,8%	36,6%	67.267	20,8%	71.825	52,1%	38.356	67,2%	22.253	78,5%
Trastornos neuróticos/relacionados con el estrés/somatormorfos	237.277	4,6%	43,5%	96.478	29,9%	73.057	52,9%	42.513	74,5%	25.229	89,1%
Trastornos de la conducta alimentaria	17.613	0,3%	3,2%	6.525	2,0%	4.444	3,2%	3.208	5,6%	3.436	12,1%
Trastornos de la personalidad	80.160	1,5%	14,7%	10.604	3,3%	24.760	17,9%	24.572	43,1%	20.224	71,4%
Discapacidades intelectuales	15.387	0,3%	2,8%	3.200	1,0%	5.963	4,3%	3.352	5,9%	2.872	10,1%
Trastornos del desarrollo	11.004	0,2%	2,0%	2.863	0,9%	3.787	2,7%	2.390	4,2%	1.964	6,9%
Trastornos del comportamiento	37.337	0,7%	6,8%	11.752	3,6%	10.040	7,3%	7.589	13,3%	7.956	28,1%
Total de diagnósticos por persona	892.449			322.715		275.984		171.156		122.594	

“Trastornos del comportamiento” es una abreviatura de “trastornos del comportamiento y emocionales con inicio por lo general en la infancia y adolescencia”.

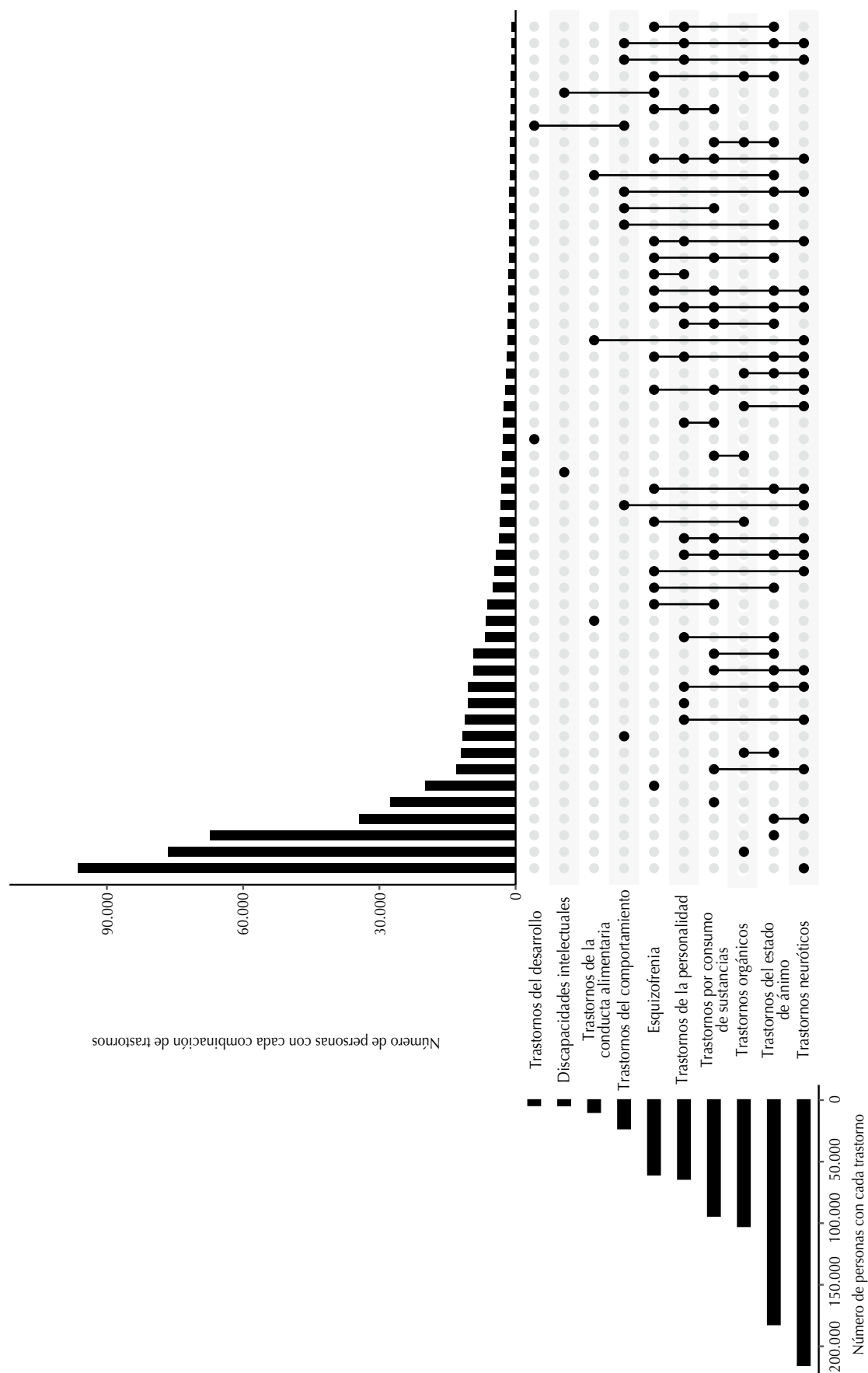


Figura 1 Combinaciones de trastornos mentales (con un mínimo de 1.000 personas) diagnosticadas durante el periodo de seguimiento (1995-2016); número de personas diagnosticadas para cada trastorno individual (barras horizontales); y número de personas diagnosticadas para cada combinación de trastornos (barras verticales). “Trastornos del comportamiento” es una abreviatura de “trastornos del comportamiento y emocionales con inicio por lo general en la infancia y adolescencia”. “Trastornos neuróticos” es una abreviatura de “trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos”.

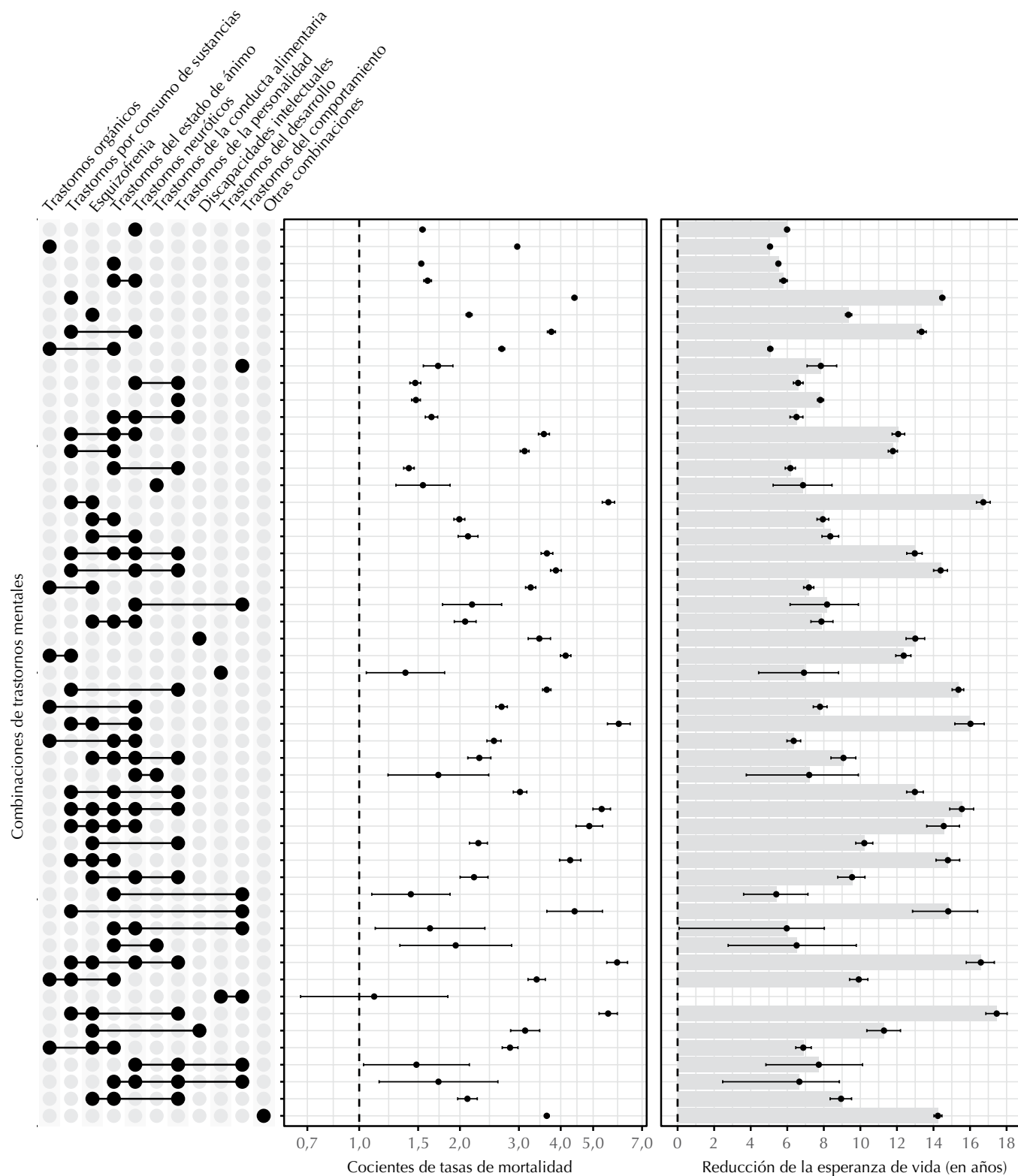


Figura 2 Cocientes de tasas de mortalidad que comparan a individuos que presentaron cada combinación de trastornos mentales con individuos sin ningún trastorno diagnosticado, ajustados con respecto a género, edad y tiempo calendario; y reducción de la esperanza de vida (en años) para individuos que presentaron cada combinación de trastornos mentales en comparación con la población general del mismo género y edad. La línea discontinua representa que no hay mortalidad adicional. “Trastornos del comportamiento” es una abreviatura de “trastornos del comportamiento y emocionales con inicio por lo general en la infancia y adolescencia”. “Trastornos neuróticos” es una abreviatura de “trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos”.

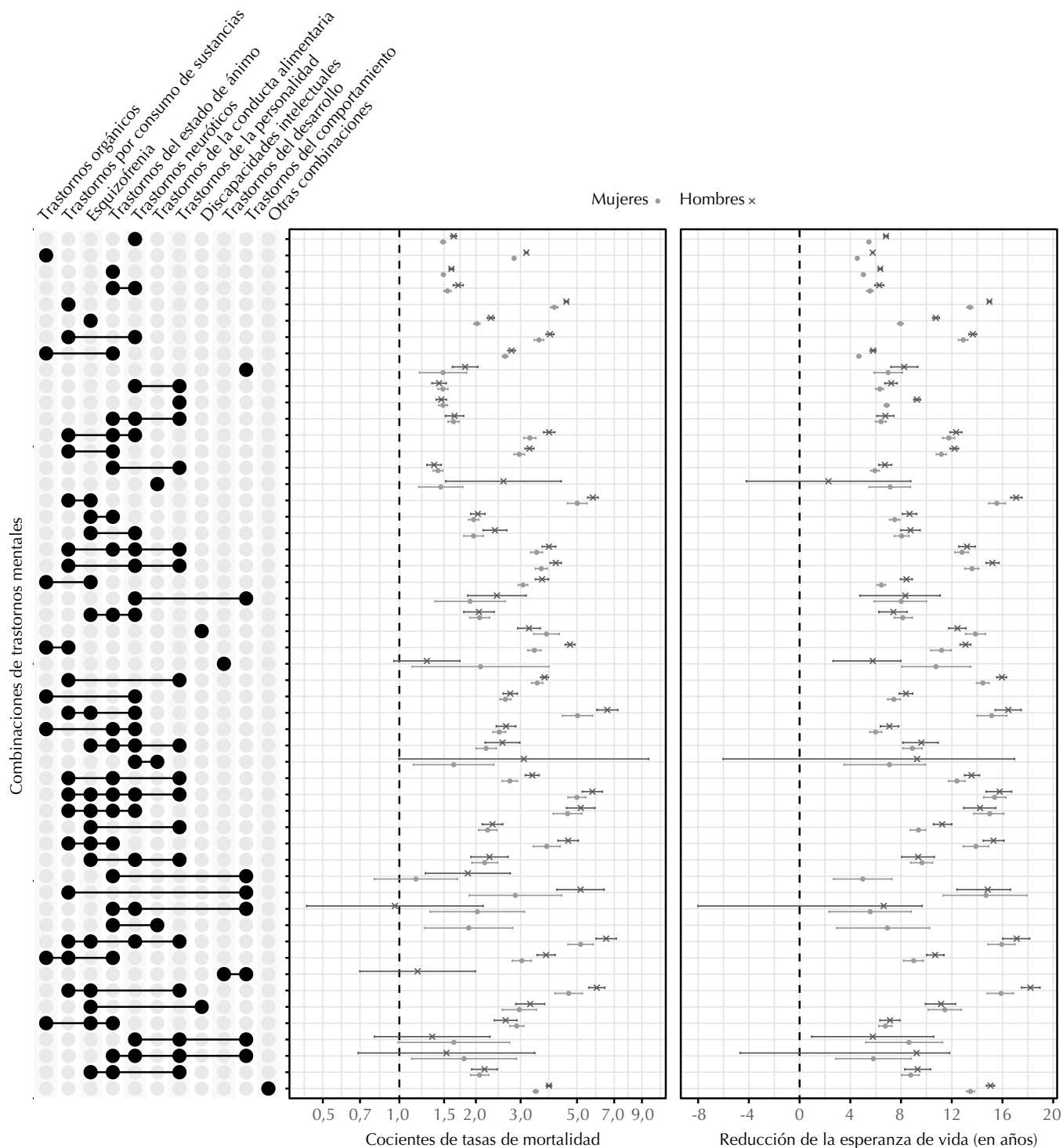


Figura 3 Cocientes de tasas de mortalidad específicas de género que comparan a individuos que presentaron cada combinación de trastornos mentales con individuos sin ningún trastorno diagnosticado, ajustados con respecto a edad y tiempo calendario, y reducción de la esperanza de vida (en años) para individuos que presentaron cada combinación de trastornos mentales en comparación con la población general del mismo género y edad. La línea discontinua representa que no hay mortalidad adicional. “Trastornos del comportamiento” es una abreviatura de “trastornos del comportamiento y emocionales con inicio por lo general en la infancia y adolescencia”. “Trastornos neuróticos” es una abreviatura de “trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos”.

de trastornos (por ejemplo, trastornos del estado de ánimo y neuróticos/relacionados con el estrés/somatomorfos; trastornos por consumo de sustancias y trastornos neuróticos/relacionados con el estrés/somatomorfos; trastornos del estado de ánimo y por consumo de sustancias). Las mujeres no tuvieron tasas de mortalidad

significativamente más elevadas para cualquier combinación de trastornos en comparación con los hombres. Sin embargo, entre las personas con trastornos generalizados del desarrollo solamente, las mujeres tuvieron una mayor reducción de la esperanza de vida (ver Figura 3).

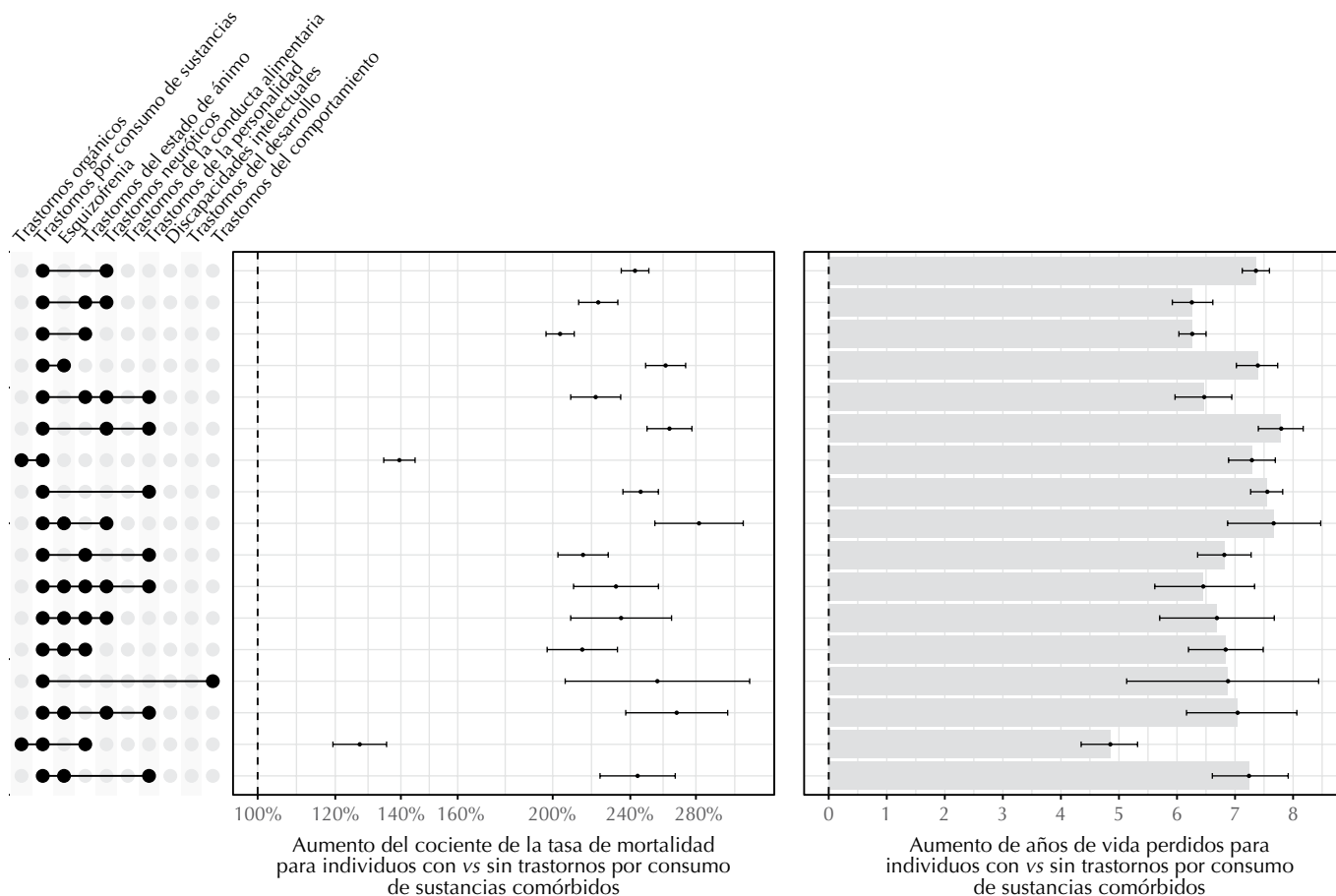


Figura 4 Aumento del cociente de tasas de mortalidad para individuos que presentaron cada combinación de trastornos mentales con vs. sin trastornos por consumo de sustancias, ajustados con respecto a género, edad y tiempo calendario; y aumento de años de vida perdidos para individuos que presentaron cada combinación de trastornos mentales con vs. sin trastornos por consumo de sustancias. La línea discontinua representa que no hay mortalidad adicional asociada a la adición de trastornos por consumo de sustancias para cada combinación de trastornos. “Trastornos del comportamiento” es una abreviatura de “trastornos del comportamiento y emocionales con inicio por lo general en la infancia y adolescencia”. “Trastornos neuróticos” es una abreviatura de “trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos”.

La adición de esquizofrenia comórbida y, en especial, de trastornos por consumo de sustancias a cualquier diagnóstico o conjunto de diagnósticos se asoció con un aumento de las tasas de mortalidad y una disminución de la esperanza de vida en todas las combinaciones (ver Figuras 4 y 5). Por ejemplo, las personas diagnosticadas con trastornos del estado de ánimo únicamente tuvieron tasas de mortalidad 1,5 veces más elevadas que los individuos sin ningún diagnóstico (MRR 1,53; IC 95%: 1,51-1,55); mientras que individuos diagnosticadas de trastornos del estado de ánimo y por consumo de sustancias tuvieron tasas de mortalidad tres veces más elevadas (MRR 3,12; IC 95%: 3,03-3,22).

DISCUSIÓN

En este estudio describimos los detalles de los patrones de comorbilidades en los trastornos mentales, así como las asociaciones entre estas series de trastornos mentales y las posteriores tasas de mortalidad y esperanza de vida.

En general, una de cada 10 personas recibió un diagnóstico de al menos un trastorno mental durante el periodo de seguimiento de 22 años. Entre las personas con trastornos mentales, aproxi-

madamente dos de cada cinco fueron diagnosticados con dos o más tipos. De acuerdo con estudios previos basados en análisis de clases latentes^{4,5}, los trastornos del estado de ánimo y neuróticos/relacionados con el estrés/somatomorfos suelen presentarse en forma concomitante, y contribuyeron a muchas series diferentes de trastornos mentales comórbidos.

Los resultados en relación con la acumulación de trastornos mentales mostraron que la tasa de diagnósticos adicionales después de un diagnóstico inicial fue más elevada que la tasa general de cualquier diagnóstico, lo que demuestra la “fuerza de la comorbilidad”. Las tasas de diagnósticos adicionales después de dos o más trastornos fueron ligeramente más bajas, pero todavía más altas que la tasa general de cualquier diagnóstico.

Nuestro estudio es el primero en proporcionar estimaciones de mortalidad relacionadas con combinaciones de una gama amplia de trastornos mentales. Las asociaciones entre trastornos mentales y mortalidad resaltan el papel destacado que desempeñan los trastornos comórbidos por consumo de sustancias con respecto tanto a las elevadas tasas de mortalidad como a la reducción de la esperanza de vida. Estos hallazgos son compatibles con las investigaciones previas^{9,19-21} que observaron tasas de mortalidad más elevadas en pacientes con trastornos por déficit de atención con hiperactividad

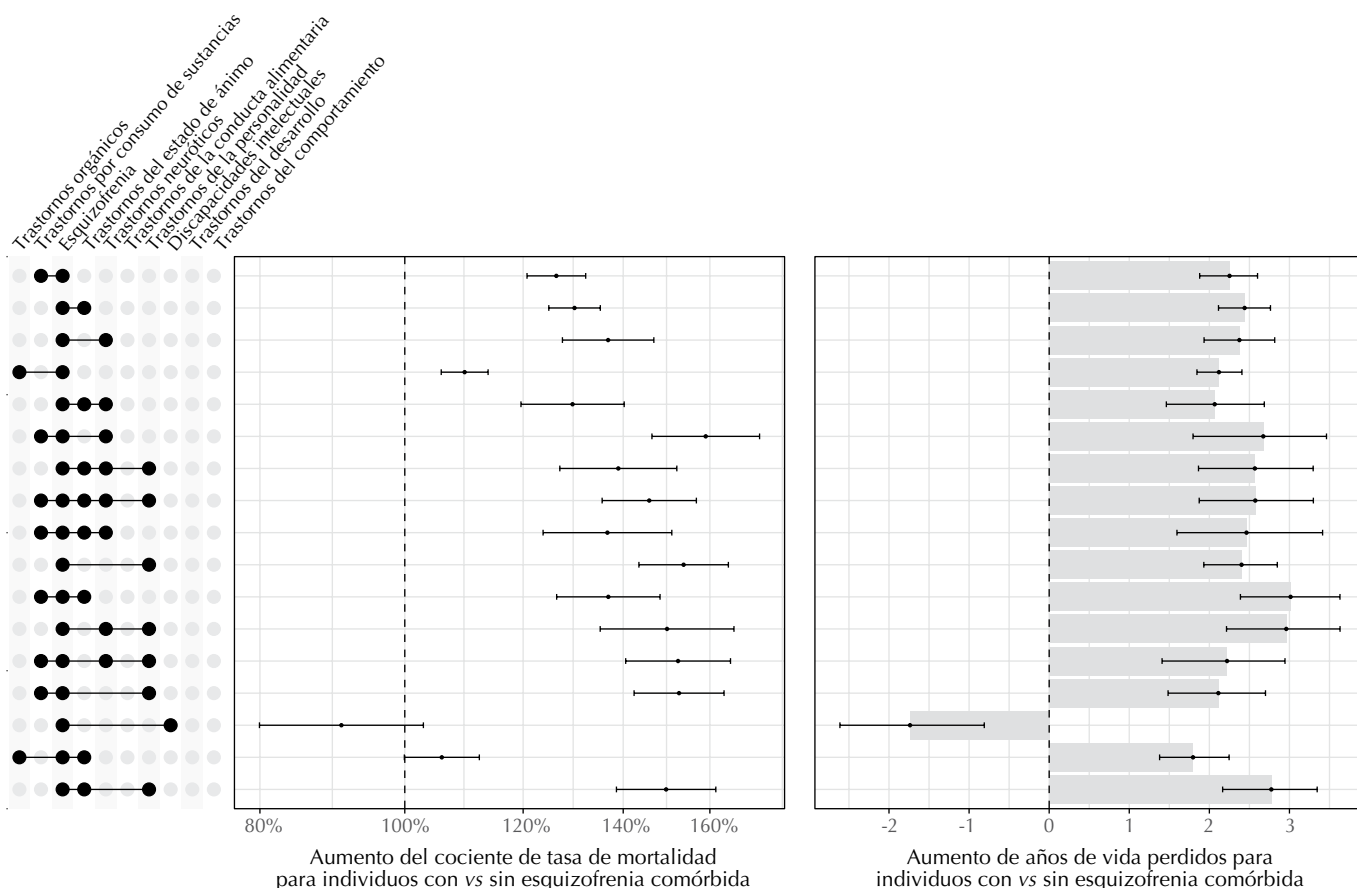


Figura 5 Aumento del cociente de tasas de mortalidad para individuos que presentaron cada combinación de trastornos mentales con vs. sin esquizofrenia, ajustados con respecto a género, edad y tiempo calendario; y aumento de años de vida perdidos para individuos que presentaron cada combinación de trastornos mentales con vs. sin esquizofrenia. La línea discontinua representa que no hay mortalidad adicional asociada a la adición de esquizofrenia en cada combinación de trastornos. “Trastornos del comportamiento” es una abreviatura de “trastornos del comportamiento y emocionales con inicio por lo general en la infancia y adolescencia”. “Trastornos neuróticos” es una abreviatura de “trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos”.

y otros trastornos del comportamiento, esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión, si además presentaban un trastorno por consumo de sustancias comórbido.

Los trastornos por consumo de sustancias fueron relativamente frecuentes^{3,6}, y observamos que estos trastornos a menudo se presentan en combinaciones de trastornos mentales. Nuestra investigación previa reveló que el riesgo de ser diagnosticado de trastorno por consumo de sustancias fue mayor entre quienes tenían trastornos mentales previos². Por ejemplo, las personas diagnosticadas de trastorno del estado de ánimo/relacionado con el estrés/somatomorfo tuvieron 10 y 12 veces más probabilidades, respectivamente, de ser diagnosticados posteriormente de trastorno por consumo de sustancias; de tal manera que al 13% se le diagnosticó de trastornos por consumo de sustancias dentro de los 15 años posteriores al primer diagnóstico de trastorno del estado de ánimo o neurótico/relacionado con el estrés/somatomorfo. En vista de nuestros nuevos hallazgos que apuntan a la contribución sustancial del consumo de sustancias también a la mortalidad prematura en personas con trastornos mentales, está justificado resaltar los esfuerzos relacionados con la prevención²² y la detección precoz y el tratamiento rápido²³ de este tipo de comorbilidad.

Nuestro estudio tiene varias fortalezas clave, de las cuales la más importante es el uso de registros basados en la población, que permitieron la inclusión de toda la población con datos obtenidos de forma prospectiva. Este diseño y análisis reducen considerable-

mente la posibilidad de sesgos de selección y/o tiempo inmortal (es decir, cuando algunos individuos no experimentan la muerte durante el seguimiento debido al diseño del estudio). Además, la asistencia médica es gratuita en Dinamarca, lo que reduce la posibilidad de desigualdades en el acceso a la atención médica entre personas con diferentes niveles socioeconómicos. Además, dado que la fecha de muerte se obtuvo a partir de los registros y se cree que es precisa²⁴, las estimaciones de mortalidad no se vieron afectadas por posibles errores de clasificación.

Sin embargo, hay algunas limitaciones del estudio que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, a fin de que los análisis fueran manejables y permitieran comparaciones con publicaciones relacionadas^{2,3,7}, consideramos categorías diagnósticas amplias, en lugar de trastornos específicos. En segundo lugar, nos basamos en diagnósticos clínicos más que en entrevistas diagnósticas estructuradas directas para identificar los trastornos mentales; sin embargo, varios estudios han confirmado que muchos diagnósticos de trastornos mentales basados en registros tienen una validez satisfactoria²⁵⁻²⁹.

En tercer lugar, aunque el estudio incluyó toda la población, los individuos diagnosticados incluyeron solo aquellos con trastornos mentales registrados en el nivel de atención secundario; individuos con trastornos mentales no tratados, o tratados únicamente por un médico general, fueron clasificados incorrectamente bajo la categoría de no haber experimentado trastorno mental. Si bien es razonable suponer que la mayoría de los trastornos graves eventualmente se

registrarán en la atención secundaria, podría subestimarse la identificación de trastornos más leves^{30,31}. Además, no identificamos la remisión a través de los registros; por tanto, el grupo de individuos con un trastorno mental puede interpretarse que está conformado por personas que habían tenido un diagnóstico de trastorno mental, independientemente de su posible recuperación posterior.

En cuarto lugar, el periodo de estudio que se utilizó para identificar combinaciones de trastornos comprendió 22 años (desde 1995 hasta 2016). Aunque este es un periodo prolongado para identificar las series de trastornos más comunes, las estimaciones no se pueden interpretar como prevalencias de por vida de estas combinaciones. Con el acceso a periodos de seguimiento más prolongados, podríamos haber visto patrones de comorbilidad que vinculen trastornos de inicio temprano con aquellos de inicio tardío. Por último, los patrones de trastornos mentales y su mortalidad adicional asociada en la población danesa pueden no ser extrapolables a otros países.

A nuestro entender, este es el estudio más grande y más detallado para cuantificar la frecuencia de combinaciones de trastornos mentales comórbidos hasta la fecha. Presentamos estimaciones novedosas relacionadas con la “fuerza de la comorbilidad”. Además, proporcionamos nuevas perspectivas sobre la contribución de los trastornos por consumo de sustancias a la mortalidad prematura en personas con trastornos mentales comórbidos. Esperamos que esta investigación motive la investigación clínica diseñada para identificar formas de prevenir el desarrollo de comorbilidad en los trastornos mentales, así como la detección precoz y el tratamiento oportuno.

AGRADECIMIENTOS

El proyecto general fue financiado por la Danish National Research Foundation (Niels Bohr Professorship to J.J. McGrath). J.J. McGrath también ha sido subvencionado con una beca John Cade (APP1056929) del Consejo Nacional de Investigación Médica y de Salud. O. Plana-Ripoll ha recibido financiación del Programa de Investigación e Innovación Horizon 2020 de la Unión Europea, en virtud del acuerdo de subvención Marie Skłodowska-Curie núm. 837180. K.L. Musliner recibe financiación de la Fundación Lundbeck (subvención n° R303-2018-3551). La investigación de S. Dalsgaard está financiada con becas de la Fundación Novo Nordisk (n° 22018), Helsefonden (n° 19-8-0260) y el Programa de Investigación e Innovación Horizon 2020 (n° 847879 y 667302). P.B. Mortensen está financiado por la Fundación Lundbeck (becas n° R102-A9118 y R155-2014-1724), el Instituto de Investigación Médica Stanley y el Consejo Europeo de Investigación (proyecto n° 294838). Las organizaciones financiadoras no participaron en el diseño y realización del estudio; recopilación, manejo, análisis e interpretación de los datos; preparación, revisión o aprobación del manuscrito; ni en la decisión de enviar el manuscrito para su publicación. Están disponibles más detalles sobre los resultados del estudio en el sitio web de visualización interactiva (<http://nbepi.com/sets>).

BIBLIOGRAFÍA

- Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
- Plana-Ripoll O, Pedersen CB, Holtz Y et al. Exploring comorbidity within mental disorders among a Danish national population. *JAMA Psychiatry* 2019;76:259-70.
- Kessler RC, Petukhova M, Zaslavsky AM. The role of latent internalizing and externalizing predispositions in accounting for the development of comorbidity among common mental disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2011;24:307-12.
- Kessler RC, Cox BJ, Green JG et al. The effects of latent variables in the development of comorbidity among common mental disorders. *Depress Anxiety* 2011;28:29-39.
- Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A et al. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry* 2014;71:573-81.
- Lawrence D, Hancock KJ, Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. *BMJ* 2013;346:f2539.
- Plana-Ripoll O, Pedersen CB, Agerbo E et al. A comprehensive analysis of mortality-related health metrics associated with mental disorders: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2019;394:1827-35.
- Erlangsen A, Andersen PK, Toender A et al. Cause-specific life-years lost in people with mental disorders: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet Psychiatry* 2017;4:937-45.
- Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF et al. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet* 2015;385:2190-6.
- Laursen TM, Plana-Ripoll O, Andersen PK et al. Cause-specific life years lost among persons diagnosed with schizophrenia: is it getting better or worse? *Schizophr Res* 2019;206:284-90.
- Meier SM, Mattheisen M, Mors O et al. Increased mortality among people with anxiety disorders: total population study. *Br J Psychiatry* 2016;209:216-21.
- Weye N, Momen NC, Christensen MK et al. Association of specific mental disorders with premature mortality in the Danish population using alternative measurement methods. *JAMA Netw Open* 2020;3:e206646.
- Pedersen CB. The Danish Civil Registration System. *Scand J Public Health* 2011;39(Suppl. 7):22-5.
- Mors O, Perto GP, Mortensen PB. The Danish Psychiatric Central Research Register. *Scand J Public Health* 2011;39(Suppl. 7):54-7.
- Agerbo E. High income, employment, postgraduate education, and marriage. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1377.
- Clayton D, Hills M. Statistical models in epidemiology. Oxford: Oxford University Press, 1993.
- Andersen PK. Life years lost among patients with a given disease. *Stat Med* 2017;36:3573-82.
- Plana-Ripoll O, Canudas-Romo V, Weye N et al. Lillies: an R package for the estimation of excess life years lost among patients with a given disease or condition. *PLoS One* 2020;15:e0228073.
- Scott JG, Giørtz Pedersen M, Erskine HE et al. Mortality in individuals with disruptive behavior disorders diagnosed by specialist services – A nationwide cohort study. *Psychiatry Res* 2017;251:255-60.
- Hjorthøj C, Østergaard ML, Benros ME et al. Association between alcohol and substance use disorders and all-cause and cause-specific mortality in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression: a nationwide, prospective, register-based study. *Lancet Psychiatry* 2015;2:801-8.
- Meier SM, Dalsgaard S, Mortensen PB et al. Mortality risk in a nationwide cohort of individuals with tic disorders and with Tourette syndrome. *Mov Disord* 2017;32:605-9.
- Kessler RC, Price RH. Primary prevention of secondary disorders: a proposal and agenda. *Am J Community Psychol* 1993;21:607-33.
- Teesson M, Proudfoot H (eds). Comorbid mental disorders and substance use disorders: epidemiology, prevention and treatment. Sydney: Australian Government Department of Health and Ageing, 2003.
- Helweg-Larsen K. The Danish register of causes of death. *Scand J Public Health* 2011;39(Suppl. 7):26-9.
- Phung TKT, Andersen BB, Høgh P et al. Validity of dementia diagnoses in the Danish hospital registers. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:220-8.
- Kessing LV. Validity of diagnoses and other clinical register data in patients with affective disorder. *Eur Psychiatry* 1998;13:392-8.
- Lauritsen MB, Jørgensen M, Madsen KM et al. Validity of childhood autism in the Danish Psychiatric Central Register: findings from a cohort sample born 1990-1999. *J Autism Dev Disord* 2010;40:139-48.
- Bock C, Bukh J, Vinberg M et al. Validity of the diagnosis of a single depressive episode in a case register. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2009;5:4.
- Jakobsen KD, Frederiksen JN, Hansen T et al. Reliability of clinical ICD-10 schizophrenia diagnoses. *Nord J Psychiatry* 2005;59:209-12.
- Musliner KL, Liu X, Gasse C et al. Incidence of medically treated depression in Denmark among individuals 15-44 years old: a comprehensive overview based on population registers. *Acta Psychiatr Scand* 2019;139:548-57.
- Hansen SS, Munk-Jørgensen P, Guldbaek B et al. Psychoactive substance use diagnoses among psychiatric in-patients. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102:432-8.

DOI:10.1002/wps.20802

Evaluación de modelos estructurales de psicopatología a nivel genómico

Irwin D. Waldman¹, Holly E. Poore¹, Justin M. Luningham², Jingjing Yang³

¹Department of Psychology, Emory University, Atlanta, GA, USA; ²Department of Population Health Sciences, Georgia State University, Atlanta, GA, USA; ³Department of Human Genetics, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han revelado cientos de loci genéticos asociados con vulnerabilidad a los principales trastornos psiquiátricos, y los análisis post-GWAS han mostrado correlaciones genéticas sustanciales entre estos trastornos. Esta evidencia apoya la existencia de una estructura de orden superior de psicopatología tanto a nivel genético como fenotípico. A pesar de los esfuerzos recientes de consorcios colaborativos como el de Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP), esta estructura sigue sin estar clara. En este estudio, evaluamos múltiples modelos estructurales alternativos de psicopatología a nivel genómico, utilizando las correlaciones genéticas entre catorce trastornos psiquiátricos y rasgos psicológicos relacionados estimados a partir de estadísticas resumidas de GWAS. El modelo que mejor se ajusta incluyó cuatro factores de orden superior correlacionados –externalización, internalización, problemas de pensamiento y trastornos del neurodesarrollo– que mostraron patrones distintos de correlaciones genéticas con variables de validez externa y explicaron una variación genética sustancial en sus trastornos constituyentes. Un modelo bifactorial que incluye un factor general de psicopatología, así como los cuatro factores específicos, se ajustó peor que el modelo anterior. Se probaron varias modificaciones del modelo para explorar la ubicación de algunos trastornos –como trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos de la conducta alimentaria– dentro de la estructura psicopatológica más amplia. El modelo más adecuado indicó que los trastornos de la conducta alimentaria y el trastorno obsesivo-compulsivo, por una parte, y el trastorno bipolar y la esquizofrenia, por la otra, se encuentran en el mismo factor de problemas de pensamiento. Estos hallazgos respaldan varias de las dimensiones de orden superior de HiTOP y sugieren una estructura similar de psicopatología en los niveles genómico y fenotípico.

Palabras clave: Estudios de asociación del genoma completo (GWAS), Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP), trastornos psiquiátricos, rasgos psicológicos, externalización, internalización, problemas de pensamiento, trastornos del neurodesarrollo.

(Waldman ID, Poore HE, Luningham JM, Yang J. Testing structural models of psychopathology at the genomic level. *World Psychiatry* 2020;19:350–359)

Durante los últimos años, los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han esclarecido considerablemente los fundamentos genéticos de los principales trastornos psiquiátricos, incluyendo esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión¹⁻³. Además de revelar loci genéticos replicables asociados con estos trastornos, diversos análisis post-GWAS han identificado la cantidad de variación de rasgos que se debe a factores genéticos –es decir, la herencia basada en el polimorfismo de un nucleótido único (SNP)^{4,5}– así como las correlaciones genéticas entre los rasgos⁶. Estudios recientes han mostrado correlaciones genéticas sustanciales entre varios trastornos psiquiátricos^{6,7}, reflejando correlaciones fenotípicas y sugiriendo una vulnerabilidad genética compartida que refleja una estructura de orden superior de la psicopatología⁸⁻¹⁰.

Se han publicado diversos modelos de la estructura fenotípica subyacente de la psicopatología, que captan las correlaciones sustanciales entre los trastornos psiquiátricos, incluido un modelo de dos factores que comprende dimensiones de externalización e internalización¹¹, un modelo de tres factores que distingue la angustia de los miedos dentro de la internalización¹², y modelos que incluyen un factor de problemas de pensamiento¹³.

Una conceptualización teórica de la estructura de la psicopatología, la Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP)⁸, postula que el riesgo de psicopatología es captado por un factor general (factor p), que a su vez influye en espectros específicos de la psicopatología (p. ej., internalización, trastorno del pensamiento), que a su vez influyen en dimensiones o subfactores más específicos (p. ej., patología por miedos y angustia) y trastornos (p. ej., trastorno depresivo mayor).

Un modelo bifactorial, que incluye un factor general sobre el que se cargan todos los trastornos y factores específicos que captan la covarianza restante relacionada con grupos de trastornos (p. ej., externalización e internalización), ha mostrado un fuerte aumento

de popularidad entre los investigadores de psicopatología. No obstante, los estadísticos han señalado dificultades para distinguir entre modelos bifactoriales y de factores correlacionados^{14,15}, y la tendencia a que los índices de ajuste del modelo estén sesgados a favor del modelo bifactorial¹⁶⁻¹⁸.

Algunos investigadores sostienen que los niveles de análisis genéticos y psicobiológicos mejoran la investigación de la estructura de la psicopatología y aumentan lo aprendido a través de comparaciones estadísticas puras¹⁴. En vista de esto, y de las correlaciones genéticas, de moderadas a considerables, observadas entre los trastornos psiquiátricos y los rasgos psicológicos relacionados, está justificado el examen de la estructura de orden superior de la psicopatología a nivel genómico.

En dos estudios recientes se ha analizado la estructura factorial de la psicopatología y rasgos relacionados a nivel genómico. Grotzinger et al¹⁹ ajustaron un modelo que contiene un único factor común de psicopatología utilizando estadísticas resumidas de GWAS para esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor (TDM), trastorno por estrés postraumático (TEPT) y trastornos de ansiedad. Sus resultados indicaron que cada trastorno tenía una carga de moderada a elevada sobre el factor común, revelando que la covariación genética entre trastornos psiquiátricos se puede capturar mediante el análisis factorial. Lee et al²⁰ utilizaron un enfoque exploratorio para examinar la covarianza genética entre ocho trastornos psiquiátricos utilizando estadísticas resumidas de GWAS, y encontraron evidencia de un modelo de tres factores que incluía factores que representan conductas compulsivas, trastornos del estado de ánimo y psicóticos y trastornos del neurodesarrollo.

En el presente estudio, aprovechamos los catorce GWAS más grandes de trastornos psiquiátricos y rasgos psicológicos relacionados para obtener estimaciones de correlaciones genéticas y evaluar modelos estructurales alternativos de psicopatología a nivel genó-

mico. Incluimos más trastornos y rasgos y evaluamos más modelos alternativos de psicopatología que en estudios anteriores^{19,20}, guiados tanto por los estudios fenotípicos como por correlaciones genéticas estimadas previamente. También evaluamos la validez conceptual de nuestro modelo más ajustado estimando las correlaciones genéticas entre los factores de orden superior y las variables de criterio externas, como el nivel educativo y las características de la personalidad.

MÉTODOS

Estadísticas resumidas de GWAS

Llevamos a cabo una búsqueda sistemática de repositorios de estadísticas resumidas de GWAS disponibles públicamente para trastornos psiquiátricos y variables de criterio externas relevantes.

Se descargaron del repositorio del Consorcio de Genómica Psiquiátrica (*Psychiatric Genomics Consortium*, PGC) las estadísticas resumidas para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)²¹, trastorno del espectro autista (TEA)²², trastorno bipolar³, anorexia nerviosa²³, TDM¹, esquizofrenia², TEPT²⁴, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)²⁵, tabaquismo²⁶ y trastornos de ansiedad²⁷. Algunas de estas muestras se ampliaron con muestras de otros consorcios, como la Iniciativa de la Fundación Lundbeck para la Investigación Psiquiátrica Integrativa (*Lundbeck Foundation Initiative for Integrative Psychiatric Research*, iPSYCH) para TDAH, TEA y TDM; el Estudio Neurogenético de la Ansiedad (*Anxiety NeuroGenetics Study*, ANGST) para los trastornos de ansiedad; la Colaboración de Genética de la Fundación Internacional del Trastorno Obsesivo Compulsivo (*International Obsessive Compulsive Disorder Foundation Genetics Collaborative*, IOCDF-GC) y

los Estudios de la Asociación de Genética Colaborativa del TOC (*OCD Collaborative Genetics Association Studies*, OCGAS) para el TOC; y el Consorcio de Tabaco y Genética (*Tobacco and Genetics Consortium*, TGC) para el tabaquismo. Las estadísticas resumidas para la conducta antisocial²⁸ se obtuvieron del Consorcio de Conducta Antisocial General (*Broad Antisocial Behavior Consortium*, BroadABC) y las correspondientes a la agresividad²⁹ del Consorcio Genética Temprana y Epidemiología de la Vida (*Early Genetics and Lifecourse Epidemiology*, EAGLE) (Tabla 1).

Las estadísticas resumidas por edad en el primer nacimiento y número de hijos³⁰, neuroticismo, bienestar subjetivo, síntomas de depresión³¹ y nivel educativo³² se descargaron del repositorio del Consorcio de la Asociación de Ciencias Sociales y Genéticas (*Social Science Genetic Association Consortium*, SSGAC); las correspondientes a extraversión³³, apertura a la experiencia, amabilidad y escrupulosidad³⁴ del repositorio del Consorcio de Genética de la Personalidad (*Genetics of Personality Consortium*, GPC); las correspondientes a la soledad³⁵ del PCG; y las relativas al índice de masa corporal³⁶ se obtuvieron del repositorio del Consorcio de Investigación Genética de Rasgos Antropométricos (*Genetic Investigation of Anthropometric Traits*, GIANT) y del Biobanco del Reino Unido (Tabla 2).

Cuando no se pudieron encontrar online estadísticas resumidas para un GWAS existente, se contactó a los autores de las publicaciones relevantes por correo electrónico y se les pidió que proporcionaran esas estadísticas, como fue el caso para la dependencia del alcohol³⁷ y la dependencia del cannabis³⁸. Cuando se dispuso de resultados de más de un GWAS del mismo trastorno, se optó por el GWAS más reciente y más grande. Con excepción de la esquizofrenia y la soledad, para las que solo se disponía de GWAS de poblaciones mixtas, utilizamos estadísticas resumidas de individuos de ascendía europea.

Tabla 1 Características de los estudios de trastornos y rasgos incluidos en los análisis

Fenotipo	Estudio	Año	Fuente de los datos	Tamaño de la muestra (casos/controles)	Diseño del estudio	Magnitud de efecto	Ascendencia
TDAH	DeMontis et al ²¹	2017	PGC, iPSYCH	20.183/35.191	Caso-control	OR	Europea
Dependencia del alcohol	Walters et al ³⁷	2018	PGC	10.206/28.480	Caso-control	OR	Europea
Dependencia del cannabis	Agrawal et al ³⁸	2018	PGC	3.757/9.931	Caso-control	Beta	Europea
Consumo de tabaco	Furberg et al ²⁶	2010	PGC, TGC	73.853	Continuo	Beta	Europea
Agresividad	Pappa et al ³⁰	2016	EAGLE	18.988	Continuo	Beta	Europea
Conducta antisocial	Tielbeek et al ²⁸	2017	Broad ABC	16.400	Continuo	Beta	Europea
Trastornos de la conducta alimentaria	Duncan et al ²⁴	2017	PGC	3.495/10.982	Caso-control	OR	Europea
Trastornos de ansiedad	Otowa et al ²⁷	2016	PGC, ANGST	7.016/14.745	Caso-control	Beta	Europea
TEPT	Duncan et al ²⁴	2017	PGC	2.424/7.113	Caso-control	OR	Europea
TDM	Wray et al ¹	2018	PGC, iPSYCH	59.851/113.154	Caso-control	OR	Europea
TOC	Arnold et al ²⁵	2017	PGC, IOCDF-GC, OCGAS	2.688/7.037	Caso-control	OR	Europea
Esquizofrenia	Ripke et al ²	2014	PGC	36.989/113.075	Caso-control	OR	Mixta
Trastorno bipolar	Stahl et al ³	2019	PGC	20.352/31.358	Caso-control	OR	Europea
TEA	Grove et al ²²	2019	PGC, iPSYCH	18.382/27.969	Caso-control	OR	Europea

TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; TEPT, trastorno por estrés postraumático; TDM, trastorno depresivo mayor; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo; TEA, trastorno del espectro autista; PGC, Psychiatric Genetics Consortium; iPSYCH, Lundbeck Foundation Initiative for Integrative Psychiatric Research; EAGLE, Early Genetics and Lifecourse Epidemiology; BroadABC, Broad Antisocial Behavior Consortium; ANGST, Anxiety NeuroGenetics Study; IOCDF-GC, International Obsessive Compulsive Disorder Foundation Genetics Collaborative; OCGAS, OCD Collaborative Genetics Association Studies; TGC, Tobacco and Genetics Consortium; OR, cociente de probabilidades; beta, coeficiente de regresión estandarizado.

Tabla 2 Características de variables externas de criterio

Fenotipo	Estudio	Año	Fuente de los datos	Tamaño de la muestra	Diseño del estudio	Magnitud de efecto	Ascendencia
Neuroticismo	Okbay et al ³¹	2016	SSGAC	298.420	Continuo	Beta	Europea
Síntomas de depresión	Okbay et al ³¹	2016	SSGAC	161.460	Continuo	Beta	Europea
Bienestar subjetivo	Okbay et al ³¹	2016	SSGAC	298.420	Continuo	Beta	Europea
Extraversión	Van Den Berg et al ³³	2015	GPC	170.910	Continuo	Beta	Europea
Amabilidad	De Moor et al ³⁴	2012	GPC	20.669	Continuo	Beta	Europea
Escrupulosidad	De Moor et al ³⁴	2012	GPC	20.669	Continuo	Beta	Europea
Apertura a la experiencia	De Moor et al ³⁴	2012	GPC	20.669	Continuo	Beta	Europea
Nivel educativo	Lee et al ³²	2018	SSGAC	766.345	Continuo	Beta	Europea
Soledad	Gao et al ³⁵	2016	PGC	10.760	Continuo	Beta	Mixta
Índice de masa corporal	Yengo et al ³⁶	2018	GIANT + UK Biobank	681.275	Continuo	Beta	Europea
Número de hijos	Barban et al ³⁰	2016	SSGAC	333.702	Continuo	Beta	Europea
Edad al primer nacimiento	Barban et al ³⁰	2016	SSGAC	237.516	Continuo	Beta	Europea

SSGAC, Social Science Genetic Association Consortium; GPC, Genetics of Personality Consortium; PGC, Psychiatric Genetics Consortium; GIANT, Genetic Investigation of Anthropometric Traits Consortium; beta, coeficiente de regresión estandarizado.

El tabaquismo, la conducta antisocial, la agresividad y todas las variables de criterios externas se evaluaron utilizando un diseño de estudio de variables continuas, mientras que los GWAS para todos los demás trastornos psiquiátricos utilizaron un diseño de casos y controles. El tamaño total de la muestra incluida en los análisis consistió en 658.640 participantes.

Análisis estadístico

Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando el paquete R de Modelado de Ecuaciones Estructurales Genómicas (SEM) recientemente desarrollado¹⁹. La SEM genómica utiliza una nueva ampliación del método de regresión LDscore ampliamente utilizado⁴ que calcula la covarianza genética entre rasgos utilizando estadísticas resumidas de GWAS de múltiples estudios. La posible superposición de muestras entre los estudios (por ejemplo, muestras de control compartidas) se tiene en cuenta al efectuar la regresión.

La SEM genómica calcula primero una matriz S de covarianza genética $p \times p$ que contiene herencias basadas en SNP para cada uno de los trastornos o rasgos p en las covarianzas diagonales y genéticas entre los trastornos y rasgos p en los elementos fuera de la diagonal. La incertidumbre de estimación de S que se requiere para una estimación precisa del modelo se captura en una matriz V , que contiene errores estándar al cuadrado de las estimaciones en S sobre la diagonal, y la covarianza entre cada par de elementos de S fuera de la diagonal. Estos términos fuera de la diagonal captan el posible solapamiento de la muestra entre los rasgos.

Tras identificar estadísticas resumidas de GWAS para los catorce trastornos y rasgos psiquiátricos de interés, se formatearon los archivos disponibles públicamente para el pre-procesamiento de la SEM genómica. A continuación, se calculó la matriz de covarianza genética utilizando ponderaciones de LD para poblaciones de etnia europea proporcionadas por el Broad Institute y la función de regresión de puntuación LD del paquete R de la SEM genómica. Posteriormente, se utilizó la matriz S de covarianza genética estimada y su matriz V de muestreo asociada para los análisis de ajuste del modelo.

Los modelos estructurales preespecificados se ajustaron y evaluaron utilizando la función de discrepancia de mínimos cuadrados ponderados (WLS). WLS incorpora directamente la matriz V , y también se recomienda preferentemente a la estimación de máxima probabilidad por los creadores de Genomic SEM¹⁹.

Los modelos estructurales alternativos postulados *a priori* se ajustaron y compararon utilizando el análisis factorial confirmatorio (CFA). Para evaluar el ajuste de cada modelo, utilizamos el índice de ajuste comparativo (CFI) y el criterio de información Bayesiano (BIC). El ajuste de cada modelo se evaluó utilizando la combinación de CFI y BIC, ya que cada índice de ajuste individual tiene sus fortalezas y limitaciones, y no se ha llegado a un consenso para utilizar un único índice para evaluar la adecuación del ajuste del modelo³⁹.

CFI es un índice absoluto de ajuste del modelo, en que los valores $>0,90$ indican un buen ajuste^{40,41}, mientras que BIC es un índice relativo de ajuste del modelo que se puede utilizar para adjudicar entre modelos alternativos^{39,42}. El modelo con el valor más bajo de BIC se considera el modelo con mejor ajuste, y se ha demostrado que las diferencias de BIC >10 representan una evidencia muy sólida a favor del modelo con el BIC más bajo⁴³. Los modelos se consideraron insostenibles si contenían cargas factoriales que estaban fuera de los límites, no eran significativamente diferentes de cero, o tenían muy considerables errores estándar.

Se proporcionaron modelos definidos por el usuario al software Genomic SEM en el modelo syntax del paquete lavaan⁴⁴. Se especificaron *a priori* seis modelos de CFA con complejidad creciente para evaluar y contrastar diferentes hipótesis sobre la estructura factorial latente de la psicopatología. Los modelos alternativos se definieron como se especifica a continuación.

El Modelo 1 incluía un único factor común en el que se cargaban todos los trastornos y rasgos. El Modelo 2 se caracterizó por tres factores psicopatológicos correlacionados (externalización, internalización y problemas de pensamiento). La externalización estuvo indicada por TDAH, agresividad, dependencia del alcohol, dependencia del cannabis, consumo de tabaco y comportamiento antisocial; la internalización estuvo indicada por TDM, TEPT, trastornos de ansiedad y trastornos de la conducta alimentaria; y los

problemas de pensamiento estuvieron indicados por esquizofrenia, trastorno bipolar, TOC y TEA.

El Modelo 3 incluyó cuatro factores correlacionados que representan la externalización, internalización, problemas de pensamiento y trastornos por consumo de sustancias. El Modelo 4 postuló una estructura de cuatro factores que amplía el Modelo 2, en el que los trastornos del neurodesarrollo, es decir, TDAH, TEA y agresividad, se cargan en un factor único. En este modelo, los trastornos del neurodesarrollo se especificaron con lo que se conoce como cargas cruzadas: eran indicadores de los mismos factores del modelo anterior de tres factores, así como del nuevo factor único, que no estaba correlacionado con los otros tres factores. El Modelo 5 fue similar al Modelo 4, excepto que TDAH, TEA y la agresividad se cargaron solo en el factor de trastornos del neurodesarrollo, que se correlacionó con todos los demás factores.

El Modelo 6 especificaba un modelo bifactorial con un factor psicopatológico general y cuatro factores específicos no correlacionados (externalización, internalización, problemas de pensamiento y trastornos del neurodesarrollo). En este modelo, todos los trastornos se cargaban tanto en un factor general como en sus respectivos factores específicos, que eran ortogonales al factor general y entre sí. Esta estructura implica que las correlaciones entre todos los trastornos y rasgos en los dominios de la psicopatología se deben únicamente al factor general, mientras que las correlaciones entre trastornos y rasgos dentro de los dominios de la psicopatología también se deben a factores específicos de dominio.

Asimismo, se evaluaron varios modelos exploratorios (Modelos 5a-5h), debido a la evidencia contradictoria en la literatura con respecto a la ubicación de los trastornos individuales (trastorno bipolar, TOC, TDM y trastornos de la conducta alimentaria) dentro de la estructura psicopatológica multivariante más amplia. Todos los modelos exploratorios se probaron como variaciones del Modelo 5.

multivariable más grande. Todos los modelos exploradores se evaluaron como variaciones del Modelo 5.

Finalmente, estimamos correlaciones genéticas de los factores psicopatológicos de orden superior con varias variables de criterio externas. Estas correlaciones genéticas se estimaron dentro del modelo de medición de manera que las cargas de los trastornos en sus respectivos factores, así como las correlaciones de los factores de orden superior con variables de criterio externas, se estimaron simultáneamente en Genomic SEM.

RESULTADOS

Las correlaciones genéticas entre los catorce trastornos psiquiátricos y rasgos relacionados se muestran en la Tabla 3. Las correlaciones entre los trastornos son más fuertes dentro de cada dominio de psicopatología (externalización, internalización, problemas de pensamiento y trastornos del neurodesarrollo). Sin embargo, las correlaciones entre los trastornos en los dominios psicopatológicos no son insignificantes y, en algunos casos, son de magnitud moderada.

Los estadísticos de ajuste de los modelos alternativos que reflejan la estructura subyacente de la psicopatología se presentan en la Tabla 4. Primero contrastamos un modelo con un solo factor común (Modelo 1) con un modelo de tres factores que comprendía las dimensiones de externalización, internalización y problemas de pensamiento (Modelo 2). El Modelo 2 tuvo un ajuste significativamente mejor que el Modelo 1, basado en un CFI más cercano a 0,90 y un BIC mucho más pequeño. A continuación, probamos los Modelos 3, 4 y 5, todos los cuales incluían cuatro factores. El Modelo 3 (que incluía externalización, internalización, problemas de pensamiento y trastornos por consumo de sustancias) dio como resultado un valor BIC mayor que el Modelo 2, lo que indica que la adición del factor de trastornos por consumo de sustancias dio como resultado un modelo de peor ajuste. Por el contrario, el Modelo 4 (que especificaba un factor

Tabla 3 Correlaciones genéticas en catorce trastornos psiquiátricos y rasgos relacionados

	AGG	TDAH	TEA	CIGS	CAN	ALC	ASB	ANX	TDM	TEPT	BIP	TOC	SCZ	ED
AGG	1													
TDAH	0,77	1												
TEA	0,49	0,37	1											
CIGS	0,52	0,41	0,07	1										
CAN	0,81	0,42	0,03	0,12	1									
ALC	0,12	0,41	0,02	0,33	0,12	1								
ASB	0,24	0,52	0,21	0,20	0,41	0,59	1							
ANX	0,67	0,30	0,28	0,09	0,35	0,54	0,42	1						
TDM	0,46	0,56	0,44	0,16	0,23	0,44	0,55	0,89	1					
TEPT	0,40	0,52	0,24	0,44	0,41	0,33	0,36	0,09	0,49	1				
BIP	0,11	0,12	0,13	0,20	0,34	0,24	0,11	0,18	0,33	0,07	1			
TOC	0,38	-0,16	0,12	-0,05	0,25	-0,27	-0,05	0,30	0,30	0,42	0,32	1		
SCZ	0,04	0,12	0,21	0,11	0,07	0,09	0,09	0,26	0,37	0,18	0,68	0,33	1	
ED	-0,20	-0,26	-0,08	-0,12	0,04	-0,10	-0,10	0,09	0,20	-0,02	0,18	0,50	0,23	1

AGG, agresividad; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; TEA, trastorno del espectro autista; CIGS, número de cigarrillos fumados al día; CAN, dependencia del cannabis; ALC, dependencia del alcohol; ASB, conducta antisocial; ANX, trastornos por ansiedad; TDM, trastorno depresivo mayor; TEPT, trastorno de estrés postraumático; BIP, trastorno bipolar; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo; SCZ, esquizofrenia; ED, trastornos de la conducta alimentaria. Los límites denotan correlaciones entre los trastornos dentro de cada dimensión de orden superior.

Tabla 4 Modelos y estadísticas de ajuste del modelo

	χ^2	df	CFI	BIC	Modelo comparado con	Δ BIC
1. Un factor común	1.052	77	0,71	1.427,0		
2. Tres factores correlacionados (EXT, INT y TP)	554	74	0,86	969,3	1	457,7
3. Cuatro factores correlacionados (EXT, INT, TP y SUD)	548	71	0,86	1.003,5	2	+34,2
4. Modelo de cuatro factores (EXT, INT, TP y TND no correlacionado)	419	71	0,90	874,5	2	94,8
5. Cuatro factores correlacionados (EXT, INT, TP y TND; ED en INT)	385	71	0,91	840,5	4	34,0
6. Modelo bifactorial, con cuatro factores específicos no correlacionados (Ed en INT únicamente)	400	63	0,90	962,7	5	+122,2
Cuatro modelos de factores correlacionados modificados						
5a. Cuatro factores correlacionados, BIP en TP y EXT	384	70	0,91	852,9	5	12,4
5b. Cuatro factores correlacionados, BIP en TP e INT	383	70	0,91	851,9	5	11,4
5c. Cuatro factores correlacionados, TOC en TP e INT	385	70	0,91	853,9	5	13,4
5d. Cuatro factores correlacionados, TOC en INT únicamente	402	71	0,90	857,5	5	17,0
5e. Cuatro factores correlacionados, TDM en INT y TP	382	70	0,91	850,9	5	10,4
5f. Cuatro factores correlacionados, ED en INT y EXT	El modelo no se ejecutaría					
5g. Cuatro factores correlacionados, ED en INT y TP	341	70	0,92	809,9	5	30,6
5h. Cuatro factores correlacionados, ED en TP únicamente	341	71	0,92	796,5	5	44,0
5i. Modelo bifactorial, con cuatro factores específicos no correlacionados (ED en TP únicamente)	366	63	0,91	928,7	5h	+132,2

CFI, índice de ajuste comparativo; BIC, criterio de información Bayesiano; EXT, factor de externalización; INT, factor de internalización; TP, factor de problema de pensamiento; SUD, factor de trastornos por consumo de sustancias; TND, factor de trastornos del neurodesarrollo; BIP, trastorno bipolar; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo; TDM, trastorno depresivo mayor; ED, trastornos de la conducta alimentaria. El modelo en negrita es el modelo con mejor ajuste basado en una diferencia de BIC >10. Los Δ BIC que tienen signos + indican que los modelos más parsimoniosos tienen mejor ajuste que los modelos más complejos.

de trastornos del neurodesarrollo no correlacionado con factores de externalización, internalización y problemas de pensamiento) se ajusta mejor que el modelo de tres factores correlacionados, basado en una gran reducción del BIC. El Modelo 5, en el que el factor de trastornos del neurodesarrollo se correlacionó con los otros factores, dio como resultado un CFI superior a 0,90 y otra reducción sustancial del BIC. Por último, el Modelo 6 (un modelo bifactorial que comprendía un factor general, así como los cuatro factores específicos de externalización, internalización, problemas de pensamiento y trastornos del neurodesarrollo, todos los cuales no estaban correlacionados) se ajustó peor que el Modelo 5.

Se rechazaron los modelos en los que el trastorno bipolar se cargaba con problemas de pensamiento y externalización (Modelo 5a) o problemas de pensamiento e internalización (Modelo 5b), ya que se ajustaban peor que el Modelo 5, y debido a las cargas de factores pequeños y negativos del trastorno bipolar en los factores de externalización e internalización (es decir, -0,01; EE=0,10 y -0,05; EE=0,10, respectivamente).

Un modelo en el que TOC se cargó en problemas de pensamiento e internalización (Modelo 5c) fue rechazado porque se ajustaba peor que el Modelo 5, y debido a la carga pequeña y no significativa de TOC en la internalización (es decir, 0,06; EE=0,09). De manera similar, un modelo en el que TOC se cargó solo en internalización (Modelo 5d) se ajustaba peor que un modelo en el que se cargaba solo en problemas de pensamiento.

Se rechazó un modelo en el que TDM se cargaba en internalización y problemas de pensamiento (Modelo 5e) porque se ajustaba peor que el Modelo 5, y porque TDM tenía una carga negativa en

problemas de pensamiento (-0,10; EE=0,15) y su carga en internalización estaba fuera de los límites (1,05; EE=0,17).

Los modelos en los que los trastornos de la conducta alimentaria se cargaban en internalización y externalización (Modelo 5f) o internalización y problemas de pensamiento (Modelo 5g) fueron rechazados porque no funcionaban (Modelo 5f) o debido a una carga negativa de internalización (Modelo 5g: -0,27; EE=0,08). Sin embargo, un modelo en el que los trastornos de la conducta alimentaria se cargaban solo en problemas de pensamiento (Modelo 5h) tuvo un mejor ajuste que el Modelo 5, y los trastornos de la conducta alimentaria se cargaron con más fuerza en este modelo en comparación con cualquier otro modelo evaluado.

También evaluamos una versión bifactorial de este modelo (Modelo 5i), que se ajustaba peor que el Modelo 5 y tenía características de modelo problemáticas. Específicamente, todas las cargas de los trastornos sobre factores específicos de externalización e internalización se volvieron no significativas y algunas cargas se volvieron negativas (cannabis y TEPT) después de tener en cuenta su carga sobre el factor general, mientras que la carga de los trastornos de la conducta alimentaria sobre el factor general fue negativa y no significativa. Además, muchos de los errores estándar de las cargas factoriales fueron mucho mayores que en el modelo de cuatro factores correlacionados.

Por consiguiente, nuestros resultados sugieren que el modelo que mejor se ajusta comprende cuatro factores moderadamente correlacionados de externalización, internalización, problemas de pensamiento y trastornos del neurodesarrollo, en los que los trastornos de la conducta alimentaria se cargan solo en problemas de pensamiento (Modelo 5h).

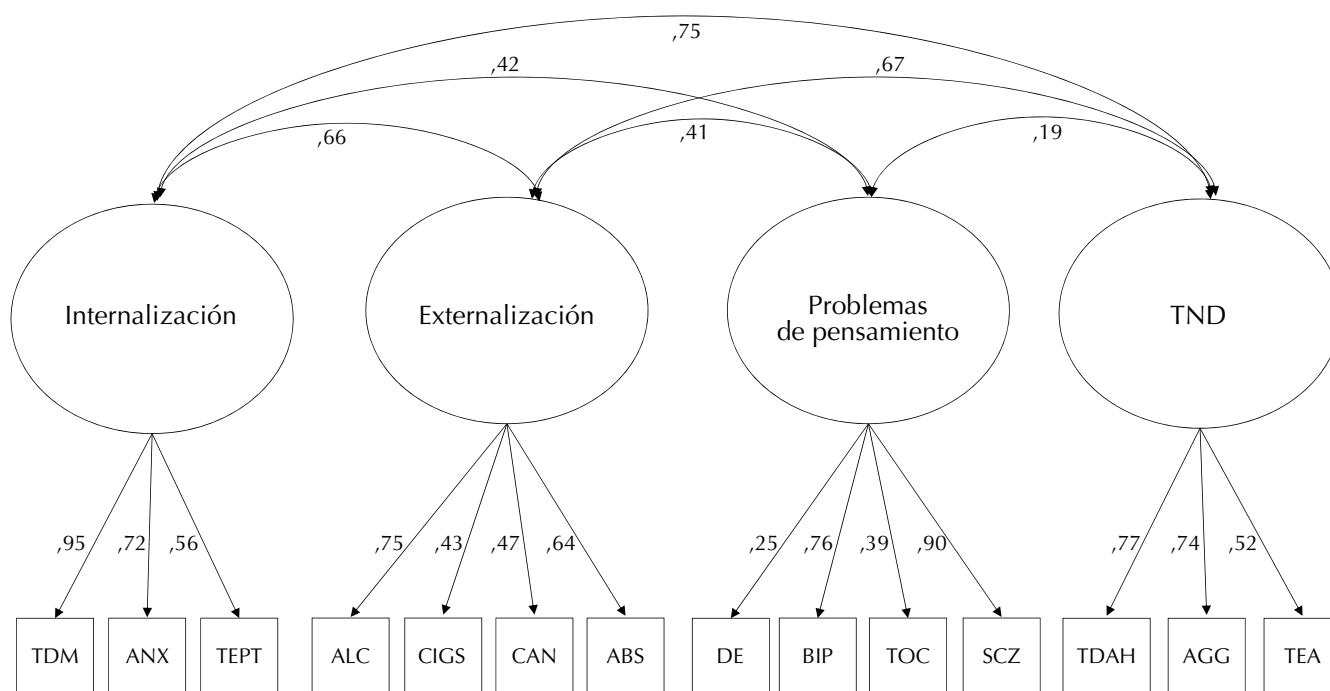


Figura 1 Modelo de análisis factorial confirmatorio de mejor ajuste. TND, trastornos del neurodesarrollo; SCZ, esquizofrenia; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo; BIP, trastorno bipolar; TEA, trastorno del espectro autista; TEPT, trastorno de estrés postraumático; TDM, trastorno depresivo mayor; ANX, trastornos de ansiedad; DE, trastornos de la conducta alimentaria; ABS, conducta antisocial; ALC, dependencia del alcohol; CAN, dependencia del cannabis; CIGS, número de cigarrillos fumados al día; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; AGG, agresividad.

Como se muestra en la Figura 1 y la Tabla 5, todas las cargas y correlaciones de los factores fueron significativas, ya que fueron mayores que el doble de sus errores estándar, y fueron de moderadas a altas. La excepción a esto fueron los trastornos de la conducta alimentaria, que tenían una carga pequeña pero significativa de problemas de pensamiento. El promedio de la varianza genética de los trastornos y rasgos explicados por los factores fue sustancial (internalización=0,54; externalización=0,33; problemas de pensamiento=0,38; y trastornos del neurodesarrollo=0,49).

Los factores de externalización e internalización se correlacionaron positiva y moderadamente con todos los demás factores y entre sí, mientras que los problemas de pensamiento y los trastornos del neurodesarrollo solo se correlacionaron débilmente. Como se muestra en la Figura 1, el factor de trastornos del neurodesarrollo se correlacionó genéticamente en grado moderado a alto con los factores de externalización e internalización (0,67 y 0,75; respectivamente), lo que sugiere que los genes que predisponen a los trastornos del neurodesarrollo en la primera infancia también predisponen a externalizar e internalizar trastornos posteriormente en la infancia, adolescencia y edad adulta.

La Figura 2 presenta las correlaciones genéticas diferenciales entre las dimensiones de psicopatología de orden superior del Modelo 5h y las variables externas de criterio enumeradas en la Tabla 2. El factor de externalización se correlacionó más fuertemente con la extraversión, la edad en el primer nacimiento (negativo) y el nivel educativo (negativo) que los factores internalizantes y trastornos del neurodesarrollo. La dimensión de problemas de pensamiento tuvo las correlaciones más débiles con estas variables externas. Las dimensiones de los trastornos del neurodesarrollo y la externalización se correlacionaron más fuertemente con el número

total de niños nacidos que las dimensiones de internalización o los problemas de pensamiento.

En cambio, el factor de internalización estaba fuertemente relacionado con la soledad, los síntomas de depresión, el bienestar subjetivo (negativo) y el neuroticismo. Los factores de trastornos del neurodesarrollo y externalización se asociaron más fuertemente con estos criterios que los problemas de pensamiento. La externalización, la internalización y los trastornos del neurodesarrollo tenían asociaciones negativas similares con la conciencia, la amabilidad y el índice de masa corporal. Finalmente, los problemas de pensamiento se correlacionaron positivamente con la apertura a la experiencia y el nivel educativo, mientras que los otros factores no estaban relacionados o tenían una relación negativa.

Lo más importante es que la dirección de las asociaciones entre los cuatro factores psicopatológicos de orden superior y los criterios externos fue en la dirección esperada, y la magnitud relativa de las correlaciones genéticas de los cuatro factores con los criterios externos también coincidió con las expectativas teóricas. Por ejemplo, todas las dimensiones de la psicopatología tenían alguna asociación con la soledad, los síntomas de depresión y el bienestar subjetivo, pero el factor de internalización mostró las asociaciones más grandes. Estos diferentes patrones de correlaciones genéticas proporcionan evidencia de la validez externa de los factores psicopatológicos de orden superior.

DISCUSIÓN

En este estudio, los análisis factoriales de las estadísticas resumidas de GWAS para catorce trastornos psiquiátricos y rasgos relacionados revelaron cuatro factores moderadamente correlacio-

Tabla 5 Cargas de factor estandarizado y correlaciones de factor del Modelo 5h (coeficiente de regresión estandarizado con error estándar)

	EXT	INT	TP	TND
Conducta antisocial	,64 (.14)***			
Consumo de tabaco	,43 (.09)***			
Dependencia del alcohol	,75 (.13)***			
Dependencia del cannabis	,47 (.16)**			
TEPT		,56 (.09)***		
TDM		,95 (.10)***		
Trastornos de ansiedad		,72 (.09)***		
Trastornos de la conducta alimentaria			,25 (.05)***	
Esquizofrenia			,90 (.05)***	
Trastorno bipolar			,76 (.04)***	
TOC			,39 (.05)***	
TEA				,52 (.05)***
Agresividad				,74 (.12)***
TDAH				,77 (.06)***
EXT	–			
INT	,66 (.14)***	–		
TP	,41 (.08)***	,42 (.05)***	–	
TND	,67 (.15)***	,75 (.09)***	,19 (.04)***	–

TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; TEA, trastorno del espectro autista; TDM, trastorno depresivo mayor; TEPT, trastornos por estrés postraumático; EXT, factor de externalización; INT, factor de internalización; TP, factor de problemas de pensamiento; TND, factor de trastornos del neurodesarrollo.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

nados (externalización, internalización, problemas de pensamiento y trastornos del neurodesarrollo), que mostraron distintos patrones de correlaciones genéticas con variables de validez externa. Un modelo bifactorial que comprendía un factor general de psicopatología no se ajustaba tan bien como el correspondiente modelo de factores correlacionados de mejor ajuste, y arrojaba características del modelo problemáticas, sugestivas de sobreajuste.

Dado que nuestros análisis utilizaron estadísticas resumidas de GWAS de catorce estudios diferentes, cabe destacar que nuestro modelo de mejor ajuste reflejó características presentes en muchos análisis de factores fenotípicos, como cargas factoriales moderadas a altas y correlaciones factoriales moderadas. De hecho, estas características y los cuatro factores de nuestro modelo de mejor ajuste reflejan aspectos cruciales del modelo de psicopatología HiTOP.

Además, cada GWAS comprende metaanálisis de distintas cohortes, en lugar de una sola cohorte en la que los participantes informaron sobre todos los trastornos simultáneamente. Por lo tanto, nuestros análisis no se ven afectados por problemas como error de medición compartido, sesgos de respuesta, varianza del método común y tamaño pequeño de la muestra, que pueden afectar los estudios fenotípicos.

Vale la pena señalar que muchos de los modelos que evaluamos no cumplieron con los estándares convencionales para un buen ajuste del modelo, probablemente debido a las limitaciones de las estadísticas resumidas de GWAS. Sin embargo, el modelo de mejor ajuste superó los estándares para un buen ajuste (es decir, CFI>0,90).

Los cuatro factores también se asociaron de manera diferente con variables de criterio externas, lo que sugiere que representan dimensiones psicopatológicas significativamente distintas. La dirección y magnitud de estas correlaciones es compatible con estudios fenotípicos^{45,46} y genéticos^{31,47-49} previos de dimensiones psicopatológicas de orden superior.

Por último, el factor relacionado con los trastornos del neurodesarrollo se correlacionó genéticamente en grado moderado a elevado con factores de externalización e internalización, lo que sugiere que los genes que predisponen a los trastornos del neurodesarrollo en la primera infancia también predisponen a los trastornos de externalización e internalización que se presentan más tarde en la infancia, adolescencia y edad adulta. Esto sugiere una base etiológica para la asociación de TDAH o TEA en la infancia con comportamiento antisocial, trastornos por consumo de sustancias, ansiedad y depresión en la adolescencia y la edad adulta.

En dos estudios previos se ha modelado la estructura de la psicopatología utilizando estadísticas resumidas de GWAS^{19,20}, y nuestros resultados refuerzan la conclusión principal de esos estudios de que el análisis factorial puede utilizarse para modelar la covariación genética entre trastornos psicopatológicos. El presente estudio se suma a esta literatura al incluir un mayor número de trastornos psiquiátricos y rasgos psicológicos relacionados en los análisis y evaluar un mayor número de modelos alternativos de psicopatología.

El modelo que mejor se ajusta en el estudio actual indicó que los trastornos de la conducta alimentaria y el TOC, por un lado, y el trastorno bipolar y la esquizofrenia, por el otro, cargan juntos en el mismo factor de problemas de pensamiento, lo que concuerda con los hallazgos de un estudio anterior¹⁹. También replicamos el hallazgo de que TEA y TDAH se cargan juntos en un factor aparte de trastornos del neurodesarrollo²⁰.

No obstante, nuestros resultados difieren de esos dos estudios anteriores en varios aspectos importantes. Primero, al usar CFA, encontramos que los catorce trastornos y rasgos relacionados incluidos en nuestro estudio estaban mejor representados por cuatro factores correlacionados, incluido un factor de problemas de pensamiento en el que se cargaban trastorno bipolar, esquizofrenia, TOC y trastornos de la conducta alimentaria. En segundo lugar, nuestros hallazgos sugieren que TDM se carga junto con otros trastornos de internalización en lugar de con trastorno bipolar y esquizofrenia. Estas diferencias entre los estudios ilustran cómo la inclusión o exclusión de trastornos o rasgos particulares, así como el uso de diferentes métodos estadísticos, pueden generar diferentes resultados.

Para los trastornos cuya ubicación en la estructura multivariada de orden superior de la psicopatología aún está abierta a debate, evaluamos modelos alternativos en los que el trastorno se cargaba con múltiples factores. La modificación más notable de este tipo es la ubicación de los trastornos de la conducta alimentaria, que finalmente cargó sobre el factor de problemas de pensamiento. Recientemente, modelos estructurales de psicopatología sugirieron que los trastornos de la conducta alimentaria pueden ubicarse dentro del modelo de internalización^{50,51}, aunque algunos modelos sugieren que es una dimensión separada⁸. Nuestro hallazgo de que estos

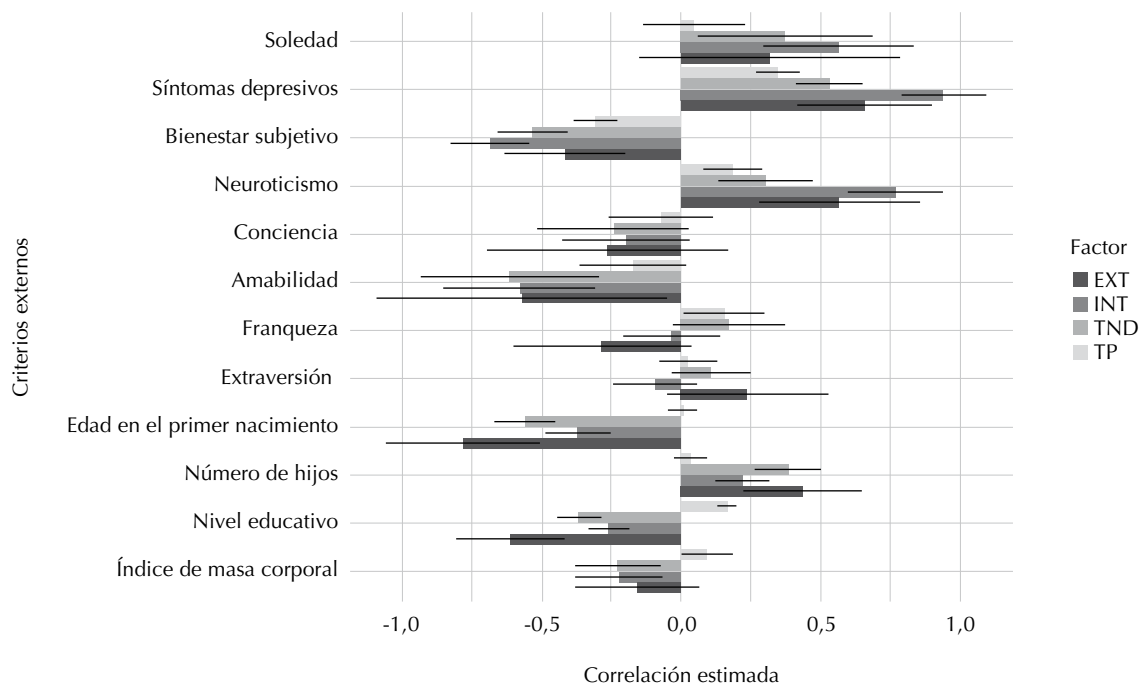


Figura 2 Correlaciones genéticas de variables de criterio externo con los cuatro factores psicopatológicos de orden superior. EXT, factor de externalización de orden superior; INT, factor de internalización de orden superior; TP, factor de problemas de pensamiento de orden superior; TND, factor de trastornos del neurodesarrollo de orden superior. Las barras indican intervalos de confianza del 95%.

trastornos se cargaban más fuertemente en el factor de problemas de pensamiento parece sugerir que este factor se caracteriza por cogniciones alteradas que se encuentran en trastornos psicopatológicos dispares. La ubicación de los trastornos de la conducta alimentaria en este factor es consistente con estudios previos que han encontrado una covariación sustancial entre los trastornos de la conducta alimentaria y el TOC^{52,53}, que también se cargaron en el factor de problemas de pensamiento en el presente estudio.

Nuestros hallazgos también pueden contextualizarse dentro de la literatura actual sobre la estructura fenotípica de la psicopatología. El modelo HiTOP incluye la mayoría de las formas de psicopatología, varias de las cuales no se han estudiado en GWAS y, por lo tanto, no se incluyeron en los análisis actuales. Sin embargo, la comparación de nuestros resultados con el modelo HiTOP arroja algunos puntos interesantes. En primer lugar, el modelo HiTOP, y de hecho otros modelos fenotípicos de psicopatología^{54,55}, distingue entre formas de externalización desinhibidas (p. ej., consumo de sustancias) y antagonistas (p. ej., personalidad antisocial y otros trastornos de la personalidad). Sin embargo, en nuestro análisis no funcionó bien un modelo que distinguía la patología por consumo de sustancias de otros trastornos externalizantes.

En segundo lugar, en el modelo HiTOP, los trastornos de la conducta alimentaria y el TOC se agrupan dentro de la psicopatología internalizante, mientras que en el presente estudio se caracterizaron mejor dentro del factor de problemas de pensamiento. Finalmente, el modelo HiTOP tentativamente plantea que la manía puede ser captada tanto en factores de internalización como de trastornos de pensamiento. Nuestra incapacidad para distinguir entre manía y depresión dentro del trastorno bipolar impidió una prueba de este modelo. Más bien, el trastorno bipolar se cargó con otros trastornos de pensamiento, tal vez reflejando la fuerte relación genética entre manía más grave y esquizofrenia³.

A medida que las estadísticas resumidas de GWAS estén disponibles en dimensiones más detalladas de la psicopatología, seremos capaces de evaluar modelos más detallados propuestos dentro del modelo HiTOP, como distinguir entre miedo y angustia dentro de la internalización y modelar las dimensiones del desapego y la psicopatología somatomorfa.

Modelar dimensiones psicopatológicas de orden superior puede tener varias ventajas para los estudios genéticos en relación con el estudio de diagnósticos individuales uno a la vez. Estos incluyen una representación más parsimoniosa y precisa de la psicopatología^{8,56}, mayor heredabilidad, capitalización de la pleiotropía para aumentar las asociaciones genéticas^{57,58}, mayores correlaciones genéticas con variables externas, mayor poder estadístico para detectar asociaciones genéticas debido a la mayor información contenida en los fenotipos categóricos latentes continuos *versus* observados^{54,55} y eliminación del error de medición.

Estas ventajas, así como el GWAS de fenotipos más detallados (p. ej., de distintos trastornos de ansiedad), deberían aumentar la señal genética y, en consecuencia, el número de asociaciones significativas en todo el genoma encontradas en GWAS⁵⁹. El poder de resolución de tales análisis factoriales debería aumentar a medida que los metaanálisis de GWAS individuales aumentan su tamaño y con mejor poder estadístico, y a medida que las dimensiones continuas de psicopatología se incluyen como fenotipos en GWAS, lo que debería dar lugar a mayor heredabilidad basada en GWAS y mayor señal genética para el modelo.

Las futuras investigaciones que utilicen GWAS de dimensiones continuas psicopatológicas en muestras grandes deberían intentar replicar la estructura de orden superior de la psicopatología presentada en este estudio.

AGRADECIMIENTOS

Se presentaron versiones anteriores de este trabajo en la 32ª Reunión de la Society for Research in Psychopathology (Sociedad para la Investigación en Psicopatología) y en la 49ª Reunión de la Behavior Genetics Association (Asociación de Genética del Comportamiento).

Los autores agradecen a los Consorcios que pusieron a disposición sus estadísticas resumidas de GWAS, y quisieran agradecer a A. Grotzinger, M. Nivard y E. Tucker-Drob por su ayuda en el uso de su programa Genomic-SEM para analizar los datos.

I.D. Waldman, H.E. Poore y J.M. Luningham contribuyeron en igual proporción a este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Wray NR, Ripke S, Mattheisen M et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depressive disorder. *Nat Genet* 2018;50:668-81.
- Ripke S, Neale BM, Corvin A et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7.
- Stahl EA, Breen G, Forstner AJ et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet* 2019;51:793-803.
- Bulik-Sullivan BK, Loh PR, Finucane HK et al. LD score regression distinguishes confounding from polygenicity in genome-wide association studies. *Nat Genet* 2015;47:291-5.
- Evans L, Tahmasbi R, Vrieze S et al. Comparison of methods that use whole genome data to estimate the heritability and genetic architecture of complex traits. *Nat Genet* 2018;50:737-45.
- Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Anttila V et al. An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. *Nat Genet* 2015;47:1236-41.
- Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 2018;360:6395.
- Kotov R, Krueger RF, Watson D et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): a dimensional alternative to traditional nosologies. *J Abnorm Psychol* 2017;126:454-77.
- Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. Progress in achieving quantitative classification of psychopathology. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
- Lahey BB, Krueger RF, Rathouz PJ et al. A hierarchical causal taxonomy of psychopathology across the life span. *Psychol Bull* 2017;143:142-86.
- Achenbach TM. The classification of children's psychiatric symptoms: a factor-analytic study. *Psychol Monogr* 1966;80:1-37.
- Watson D. Rethinking the mood and anxiety disorders: a quantitative hierarchical model for DSM-V. *J Abnorm Psychol* 2005;114:522-36.
- Caspi A, Houts RM, Belsky DW et al. The p factor: one general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clin Psychol Sci* 2014;2:119-37.
- Bonifay W, Lane SP, Reise SP. Three concerns with applying a bifactor model as a structure of psychopathology. *Clin Psychol Sci* 2017;5:184-6.
- Eid M, Geiser C, Koch T et al. Anomalous results in G-factor models: explanations and alternatives. *Psychol Methods* 2017;22:541-62.
- Morgan G, Hodge K, Wells K et al. Are fit indices biased in favor of bi-factor models in cognitive ability research?: a comparison of fit in correlated factors, higher-order, and bi-factor models via Monte Carlo simulations. *J Intell* 2015;3:2-20.
- Murray AL, Johnson W. The limitations of model fit in comparing the bi-factor versus higher-order models of human cognitive ability structure. *Intelligence* 2013;41:407-22.
- Greene AL, Eaton NR, Li K et al. Are fit indices used to test psychopathology structure biased? A simulation study. *J Abnorm Psychol* 2019;128:740-64.
- Grotzinger AD, Rhemtulla M, de Vlaming R et al. Genomic structural equation modelling provides insights into the multivariate genetic architecture of complex traits. *Nat Hum Behav* 2019;3:513-25.
- Lee PH, Anttila V, Won H et al. Genomic relationships, novel loci, and pleiotropic mechanisms across eight psychiatric disorders. *Cell* 2019;179:1469-82.
- Demontis D, Walters RK, Martin J et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet* 2019;51:63-75.
- Grove J, Ripke S, Als TD et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet* 2019;51:431-44.
- Duncan L, Yilmaz Z, Gaspar H et al. Significant locus and metabolic genetic correlations revealed in genome-wide association study of anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 2017;174:850-8.
- Duncan LE, Ratanatharathorn A, Aiello AE et al. Largest GWAS of PTSD (N=20 070) yields genetic overlap with schizophrenia and sex differences in heritability. *Mol Psychiatry* 2018;23:666-73.
- Arnold PD, Askland KD, Barlassina C et al. Revealing the complex genetic architecture of obsessive-compulsive disorder using meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2018;23:1181-8.
- Furberg H, Kim Y, Dackor J et al. Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior. *Nat Genet* 2010;42:441-7.
- Otowa T, Hek K, Lee M et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of anxiety disorders. *Mol Psychiatry* 2016;21:1391-9.
- Tielbeek JJ, Johansson A, Polderman TJC et al. Genome-wide association studies of a broad spectrum of antisocial behavior. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1242-50.
- Pappa I, St Pourcain B, Benke K et al. A genome-wide approach to children's aggressive behavior: the EAGLE consortium. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2016;171:562-72.
- Barban N, Jansen R, de Vlaming R et al. Genome-wide analysis identifies 12 loci influencing human reproductive behavior. *Nat Genet* 2016;48:1462-72.
- Okbay A, Baselmans BM, De Neve JE et al. Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses. *Nat Genet* 2016;48:624-33.
- Lee JJ, Wedow R, Okbay A et al. Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals. *Nat Genet* 2018;50:1112-21.
- van den Berg SM, de Moor MH, Verweij KJ et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for extraversion: findings from the Genetics of Personality Consortium. *Behav Genet* 2016;46:170-82.
- de Moor MH, Costa PT, Terracciano A et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for personality. *Mol Psychiatry* 2012;17:337-49.
- Gao J, Davis LK, Hart AB et al. Genome-wide association study of loneliness demonstrates a role for common variation. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:811-21.
- Yengo L, Sidorenko J, Kempner KE et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700,000 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet* 2018;27:3641-9.
- Walters RK, Polimanti R, Johnson EC et al. Transancestral GWAS of alcohol dependence reveals common genetic underpinnings with psychiatric disorders. *Nat Neurosci* 2018;21:1656-69.
- Agrawal A, Chou YL, Carey CE et al. Genome-wide association study identifies a novel locus for cannabis dependence. *Mol Psychiatry* 2018;23:1293-302.
- Loehlin JC. *Latent variable models*, 4th ed. Hillsdale: Erlbaum, 2004.
- Cole DA. Utility of confirmatory factor analysis in test validation research. *J Consult Clin Psychol* 1987;55:584-9.
- Hu L, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: conventional criteria versus new alternatives. *Struct Equ Model* 1999;6:1-55.
- Markon KE, Krueger RF. An empirical comparison of information-theoretic selection criteria for multivariate behavior genetic models. *Behav Genet* 2004;34:593-610.
- Raftery AE. Bayesian model selection in social research. *Sociol Methodol* 1995;25:111-63.
- Rossee Y. Lavaan: an R package for structural equation modeling. *J Stat Soft* 2012;48:1-36.
- Castellanos-Ryan N, Briere FN, O'Leary-Barrett M et al. The structure of psychopathology in adolescence and its common personality and cognitive correlates. *J Abnorm Psychol* 2016;125:1039-52.
- Tackett JL, Lahey BB, van Hulle C et al. Common genetic influences on negative emotionality and a general psychopathology factor in childhood and adolescence. *J Abnorm Psychol* 2013;122:1142-53.
- Kendler KS, Myers J. The boundaries of the internalizing and externalizing genetic spectra in men and women. *Psychol Med* 2014;44:647-55.
- Hatoun AS, Mitchell EC, Morrison CL et al. GWAS of over 427,000 individuals establishes GABAergic and synaptic molecular pathways as key for cognitive executive functions. *bioRxiv* 2019;674515.
- Baselmans BML, van de Weijer MP, Abdellaoui A et al. A genetic investigation of the well-being spectrum. *Behav Genet* 2019;49:286-97.
- Forbush KT, Chen PY, Hagan KE et al. A new approach to eating-disorder classification: using empirical methods to delineate diagnostic dimensions and inform care. *Int J Eat Disord* 2018;51:710-21.

51. Forbush KT, Hagan KE, Kite BA et al. Understanding eating disorders within internalizing psychopathology: a novel transdiagnostic, hierarchical-dimensional model. *Compr Psychiatry* 2017;79:40-52.
52. Forbes MK, Kotov R, Ruggero CJ et al. Delineating the joint hierarchical structure of clinical and personality disorders in an outpatient psychiatric sample. *Compr Psychiatry* 2017;79:19-30.
53. Halmi KA, Sunday SR, Klump KL et al. Obsessions and compulsions in anorexia nervosa subtypes. *Int J Eat Disord* 2003;33:308-19.
54. Krueger RF, Markon KE, Patrick CJ et al. Linking antisocial behavior, substance use, and personality: an integrative quantitative model of the adult externalizing spectrum. *J Abnorm Psychol* 2007;116:645-66.
55. Michelini G, Barch DM, Tian Y et al. Delineating and validating higher-order dimensions of psychopathology in the Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) study. *Transl Psychiatry* 2019;9:261.
56. Kotov R, Krueger RF, Watson D. A paradigm shift in psychiatric classification: the Hierarchical Taxonomy Of Psychopathology (HiTOP). *World Psychiatry* 2018;17:24-5.
57. Maier R, Moser G, Chen GB et al. Joint analysis of psychiatric disorders increases accuracy of risk prediction for schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Am J Hum Genet* 2015;96:283-94.
58. Maier RM, Zhu Z, Lee SH et al. Improving genetic prediction by leveraging genetic correlations among human diseases and traits. *Nat Commun* 2018;9:989.
59. Waszczuk MA, Eaton NR, Krueger RF et al. Redefining phenotypes to advance psychiatric genetics: implications from hierarchical taxonomy of psychopathology. *J Abnorm Psychol* 2020;129:143-61.

DOI:10.1002/wps.20772

Meta-revisión de la “psiquiatría del estilo de vida”: papel del ejercicio, el tabaquismo, la dieta y el sueño en la prevención y tratamiento de los trastornos mentales

Joseph Firth^{1,2}, Marco Solmi³, Robyn E. Wootton⁴, Davy Vancampfort^{5,6}, Felipe B. Schuch⁷, Erin Hoare⁸, Simon Gilbody⁹, John Torous¹⁰, Scott B. Teasdale¹¹, Sarah E. Jackson¹², Lee Smith¹³, Melissa Eaton², Felice N. Jacka¹⁴, Nicola Veronese¹⁵, Wolfgang Marx¹⁴, Garcia Ashdown-Franks¹⁶⁻¹⁸, Dan Siskind^{19,20}, Jerome Sarris^{2,21}, Simon Rosenbaum¹¹, André F. Carvalho^{22,23}, Brendon Stubbs^{17,18}

¹Division of Psychology and Mental Health, Faculty of Biology, Medicine & Health, University of Manchester, Manchester, UK; ²NICM Health Research Institute, Western Sydney University, Westmead, NSW, Australia; ³Department of Neurosciences, University of Padua, Padua, Italy; ⁴MRC Integrative Epidemiology Unit, University of Bristol, Bristol, UK; ⁵KU Leuven Department of Rehabilitation Sciences, Leuven, Belgium; ⁶University Psychiatric Centre KU Leuven, Kortenberg, Belgium; ⁷Department of Sports Methods and Techniques, Federal University of Santa Maria, Santa Maria, Brazil; ⁸UKCRC Centre for Diet and Activity Research (CEDAR) and MRC Epidemiology Unit, University of Cambridge, Cambridge, UK; ⁹Mental Health and Addictions Research Group, Department of Health Sciences, University of York, York, UK; ¹⁰Department of Psychiatry, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ¹¹School of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; ¹²Department of Behavioural Science and Health, University College London, London, UK; ¹³Cambridge Centre for Sport and Exercise Sciences, Anglia Ruskin University, Cambridge, UK; ¹⁴Food & Mood Centre, IMPACT – Institute for Mental and Physical Health and Clinical Translation, School of Medicine, Deakin University, Geelong, VIC, Australia; ¹⁵Geriatric Unit, Department of Internal Medicine and Geriatrics, University of Palermo, Palermo, Italy; ¹⁶Department of Exercise Sciences, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ¹⁷South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; ¹⁸Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ¹⁹Metro South Addiction and Mental Health Service, Brisbane, QLD, Australia; ²⁰School of Medicine, University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia; ²¹Department of Psychiatry, University of Melbourne, The Melbourne Clinic, Melbourne, VIC, Australia; ²²Centre for Addiction & Mental Health, Toronto, ON, Canada; ²³Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

Existe un creciente interés académico y clínico en cómo los “factores de estilo de vida”, tradicionalmente asociados con la salud física, también pueden relacionarse con la salud mental y el bienestar psicológico. En respuesta, los organismos sanitarios nacionales e internacionales están elaborando guías para orientar las conductas sanitarias en la prevención y tratamiento de las enfermedades mentales. Sin embargo, la evidencia actual sobre el papel causal de los factores del estilo de vida en la aparición y pronóstico de los trastornos mentales no está clara. Realizamos una meta-revisión sistemática de la evidencia de primer nivel para analizar cómo la actividad física, el sueño, los patrones dietéticos y el tabaquismo influyen en el riesgo y los resultados del tratamiento en una variedad de trastornos mentales. Se sintetizaron los resultados de 29 metaanálisis de estudios prospectivos/de cohortes, 12 estudios de aleatorización Mendeliana, dos meta-revisiones y dos metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados para generar resúmenes de la evidencia con el fin de abordar cada uno de los factores específicos relacionados con el estilo de vida en la prevención y tratamiento de la depresión, ansiedad y trastornos relacionados con el estrés, esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Los hallazgos destacados incluyen: a) evidencia convergente que indica el uso de la actividad física en la prevención primaria y el tratamiento clínico en un espectro de trastornos mentales; b) evidencia emergente que implica al tabaquismo como factor causal en la aparición de enfermedades mentales tanto comunes como graves; c) la necesidad de establecer claramente relaciones causales entre los patrones dietéticos y el riesgo de enfermedad mental, y la mejor manera de abordar la dieta en la atención de salud mental; y d) la falta de sueño como factor de riesgo de enfermedad mental, aunque se requieren más investigaciones para comprender las complejas relaciones bidireccionales y los beneficios de las intervenciones no farmacológicas centradas en el sueño. Se discuten las vías neurobiológicas potencialmente compartidas entre múltiples factores del estilo de vida y la salud mental, junto con las direcciones para futuras investigaciones y recomendaciones para la implementación de estos hallazgos a nivel de servicios clínicos y salud pública.

Palabras clave: Factores de estilo de vida, trastornos mentales, bienestar psicológico, actividad física, comportamiento sedentario, tabaquismo, patrones alimentarios, sueño, depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, esquizofrenia.

(Firth J, Solmi M, Wootton RE, Vancampfort D, Schuch FB, Hoare E. A meta-review of “lifestyle psychiatry”: the role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders. *World Psychiatry* 2020;19:360–380)

Los trastornos mentales afectan a casi un 30% de las personas a lo largo de la vida¹, y figuran entre los factores más importantes que contribuyen a la carga global de enfermedad, representando el 32% de todos los años vividos con discapacidad y el 13% de los años de vida ajustados por discapacidad².

Pese a los múltiples avances en psicoterapias y tratamientos farmacológicos para una variedad de trastornos psiquiátricos, sigue habiendo una proporción sustancial de individuos que no logran la remisión completa con el tratamiento estándar^{3,4}. Además, una gran parte de la población mundial no tiene acceso a la atención de salud mental tradicional debido a la escasez de servicios psiquiátricos disponibles, particularmente en muchos países de bajos y medianos ingresos^{3,5}.

Asimismo, se han logrado escasas mejoras en la prevención primaria de las enfermedades mentales, con claros vacíos tanto en la evidencia como en la implementación de tales intervencio-

nes⁶. De hecho, las tasas de trastornos mentales comunes (es decir, depresión y ansiedad) parecen incluso estar aumentando entre las generaciones más jóvenes⁷.

Por consiguiente, se necesitan nuevas estrategias para la prevención y tratamiento de las enfermedades mentales, que puedan implementarse junto a o ante la falta de asistencia de salud mental tradicional, para reducir la carga global y creciente de estos trastornos.

Un conjunto emergente de investigación ha vinculado el inicio y los síntomas de diversos trastornos mentales con “factores de estilo de vida”, un término que se refiere a comportamientos saludables como actividad física, dieta, tabaquismo y sueño⁸.

Por ejemplo, un gran volumen de evidencia transversal⁹ muestra que una gama de trastornos psiquiátricos (incluyendo esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión y ansiedad, y trastornos relacionados con el estrés) se asocian con conductas adversas para la salud,

tales como patrones de alimentación y sueño deficientes, niveles bajos de actividad física y elevadas tasas de tabaquismo, en comparación con controles sanos. Asimismo, hallazgos recientes de estudios a escala poblacional documentan que las relaciones entre muchos de estos factores de riesgo relativos al modo de vida y las enfermedades mentales también persisten en países con bajos y medianos ingresos¹⁰⁻¹².

Aunque útil, este extenso conjunto de investigación transversal no revela la causalidad de las relaciones observadas. Por lo tanto, en la actualidad son muy escasos los datos que indican qué factores relativos al estilo de vida deben abordarse al tratar de prevenir la aparición de enfermedades mentales, o reducir los síntomas en aquellos con trastornos establecidos.

No obstante, varios documentos de políticas nacionales de salud y guías clínicas están comenzando a abordar el papel de factores específicos del estilo de vida en la prevención y tratamiento de las enfermedades mentales. Por ejemplo, tanto las Directrices de Actividad Física para Americanos de EE UU¹³ como las Directrices de Actividad Física de los Directores Médicos del Reino Unido¹⁴ recomiendan realizar al menos 150 minutos de actividad física de moderada a intensa por semana para reducir el riesgo de depresión (incluida la depresión posparto) (Tabla 1).

Con el fin de preservar tanto la salud mental en general como el funcionamiento cognitivo, las Guías de Movimiento en 24 Horas de Canadá¹⁵ y Australia¹⁶ han adoptado un paradigma de “uso del tiempo durante todo el día” para los jóvenes, recomendando que cada día debe incluir al menos 60 minutos de ejercicio moderado a intenso, varias horas de actividad física ligera, no más de dos horas de actividades de ocio sedentarias y 8-11 horas de sueño ininterrumpido. La declaración de posición del *Royal College of Psychiatrist* del Reino Unido sobre salud mental pública⁶ también describe cómo la agrupación de conductas de riesgo para la salud (que incluyen tabaquismo, falta de ejercicio y alimentación poco saludable) aumenta el riesgo de enfermedad mental a lo largo de la vida.

Junto con este repunte de reconocimiento desde la perspectiva de la salud pública, el papel de los factores conductuales también se está convirtiendo en un tema de creciente interés en la investigación psiquiátrica y en los servicios de salud mental. En particular, las directrices de la Asociación Psiquiátrica Europea sobre la actividad física en las enfermedades mentales¹⁷ establecen que existe evidencia suficiente para recomendar el entrenamiento con ejercicios estructurados como una opción de tratamiento de primera línea eficaz para la depresión moderada, y como una intervención complementaria para mejorar la recuperación sintomática en las enfermedades mentales graves. Además, las guías de práctica clínica del Real Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda para los trastornos del estado de ánimo¹⁸ enumeran el ejercicio, el tabaquismo, la dieta y el sueño como objetivos del “paso cero”, que deben abordarse antes de implementar la farmacoterapia y/o la psicoterapia (Tabla 2).

Se dispone de un gran número de estudios clínicos individuales, estudios epidemiológicos y metaanálisis que investigan el impacto de otros comportamientos de salud en diversas afecciones psiquiátricas. Sin embargo, las guías existentes se centran principalmente en la actividad física y, por lo general, solo en relación con la depresión o la esquizofrenia. Aún no se ha establecido el papel más amplio de los factores del estilo de vida en el espectro de trastornos mentales.

Esta meta-revisión tuvo como objetivo establecer la evidencia actual sobre las relaciones causales entre comportamientos de salud

modificables clave (actividad física, ingesta alimentaria, tabaquismo y sueño) y la incidencia y resultados de los principales trastornos mentales, incluida la depresión, ansiedad y trastornos relacionados con el estrés, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno bipolar, esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados. Tratamos de presentar una descripción general empírica médica del estilo de vida para las enfermedades mentales, y ofrecer recomendaciones basadas en la evidencia para abordar los factores de comportamiento de salud modificables en la prevención y tratamiento de estas afecciones, al tiempo que identificamos vacíos de evidencia clave para fundamentar futuras investigaciones.

MÉTODOS

Esta meta-revisión tuvo como objetivo agregar sistemáticamente la evidencia más reciente y de primer nivel sobre el papel de los “factores del estilo de vida” en la prevención y tratamiento de los trastornos mentales, siguiendo la declaración PRISMA para garantizar informes completos y transparentes¹⁹. Se realizaron búsquedas sistemáticas el 3 de febrero de 2020 en las siguientes bases de datos: *Allied and Complementary Medicine (AMED)*, *PsycINFO*, *Ovid MEDLINE*, *Health Management Information Consortium*, *EMBASE* y las bases de datos de *NHS Economic Evaluation* y *Health Technology Assessment*.

Se utilizó el siguiente algoritmo de búsqueda PICOS: Participantes [‘salud mental o bienestar psicológico o resultados psicológicos o bienestar mental o psiquiat* o enfermedades mentales* o trastorno mental* o depres* o trastorno del estado de ánimo* o trastorno afectivo* o ansi* o pánico u obsesivo compulsivo o TOC o TDAH o déficit de atención o déficit atencional o fobi* o trastorno de tipo bipolar o trastorno bipolar* o psicosis o psicótico o esquizofr* o esquizoafectivo o antipsicótico* o postraumático* o trastorno de la personalidad* o trastorno por estrés* o trastorno disociativo o antidepres* o antipsicótico*.ti]; Intervenciones/Exposiciones [actividad física o ejerci* o deporte* o caminar o actividad intensiva o ejercicio de resistencia o músculo o sedentario o tiempo de evaluación o tiempo de pantalla o aeróbico o fitness o dieta* o nutri* o alimento* o vegano o vege* o carne o carbohi* o fibra o azúcar* o adipos* o vitamina* o fruta* o sueño* o insomnio* o circadiano* o fumar* o tabaquismo o tabaco o nicotina o saludable u obes* o peso o peso corporal o masa corporal o IMC o conducta saludable* o cambio de conducta o cambio de comportamiento o estilo de vida*.ti]; Resultados [‘metaanálisis* o metaanal* o meta reg* o metareg* o revisión sistemática* o Mendel* o meta-revisión o revisiones o revisión en paraguas o revisión actualizada*.ti]; Diseño del estudio [‘prospectivo o protec* o inciden* o inicio o prevenir* o cohorte o predecir* o riesgo o longitudinal o aleatorizado o randomizado o Mendel* o bidireccional o controlado o prueba* o causal’].

También se llevaron a cabo búsquedas independientes en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas y en *Google Scholar* para identificar artículos adicionales.

Criterios de elegibilidad

Los factores de estilo de vida examinados fueron los relacionados con la actividad física, dieta, sueño y tabaquismo.

La “actividad física” se consideró en el sentido más amplio, incluyendo niveles de actividad física general, intervenciones de

programas de ejercicio estructurados y también estudios que analizaban la ausencia de actividad física, es decir, el comportamiento sedentario. La “dieta” se centró en la ingesta de alimentos/intervenciones dietéticas, y no incluyó estudios que evaluaran tratamientos con nutrientes específicos (ya que estos ya se han revisado ampliamente en esta revista²⁰) ni aquellos que analizaban niveles en sangre de vitaminas/minerales/ácidos grasos individuales (pues las concentraciones sanguíneas de estos nutrientes están influenciadas por muchos factores genéticos y ambientales, independientes de la ingesta alimentaria^{21,22}). El “sueño” se examinó como patrones generales de sueño, calidad o cantidad, junto con estudios que examinaban el impacto de los trastornos del sueño (es decir, el insomnio) en el riesgo de enfermedades mentales, o la eficacia de intervenciones no farmacológicas dirigidas directamente al sueño para mejorar los síntomas psiquiátricos. El término “fumar” se utilizó únicamente en referencia al consumo de tabaco, por consumo personal o exposición pasiva, más que a drogas ilícitas, ya que los efectos psicoactivos conocidos de estas últimas sustancias han sido revisados extensamente en esta revista²³.

Los trastornos mentales elegibles para ser incluidos en esta meta-revisión fueron los trastornos del estado de ánimo (depresión moderada o grave y trastorno bipolar), trastornos psicóticos (incluyendo esquizofrenia y trastornos relacionados), ansiedad y trastornos relacionados con el estrés, trastornos disociativos, trastornos de la personalidad y TDAH. Se excluyeron las afecciones psiquiátricas que se caracterizan directamente por comportamientos adversos para la salud (es decir, trastornos de la conducta alimentaria y trastornos por consumo de alcohol o sustancias) junto con otros trastornos del neurodesarrollo (p. ej., autismo, discapacidad intelectual) y trastornos neurodegenerativos (p. ej., demencia), ya que estos se consideraron más allá del alcance de esta revisión.

Los factores de protección se examinaron utilizando dos fuentes de datos. En primer lugar, buscamos metaanálisis de datos longitudinales que examinaran las relaciones entre los diversos factores del estilo de vida y el riesgo prospectivo/aparición de enfermedad mental. Los metaanálisis elegibles fueron aquellos que presentaban datos cuantitativos adecuados, como odds ratios (OR) ajustados o brutos, risk ratios (RR) o hazard ratios (HR), sobre cómo el estado inicial de las variables conductuales influye en el riesgo potencial de enfermedad mental, incluyendo trastornos psiquiátricos diagnosticados y síntomas clínicamente significativos (utilizando puntos de corte establecidos en instrumentos de detección validados o basados en percentiles de las puntuaciones de síntomas psiquiátricos).

La segunda fuente de datos utilizada para examinar los factores protectores fueron los estudios de aleatorización Mendeliana (MR) del vínculo entre factores del estilo de vida y enfermedades mentales. En resumen, MR es un método de inferencia causal que se puede utilizar para estimar el efecto de una exposición (X) sobre un resultado (Y) al tiempo que se minimiza el sesgo de factores de confusión y causalidad inversa^{24,25}. Los instrumentos genéticos adecuados (generalmente polimorfismos de un solo nucleótido, SNP) se identificaron mediante estudios de asociación del genoma completo (GWAS). Los individuos portadores del alelo del efecto de la variante tienen niveles más altos (o más bajos) de X en promedio que aquellos sin los alelos del efecto. Siguiendo las leyes de Mendel de segregación y selección independiente, las variantes genéticas se heredan de manera aleatoria en el momento de la concepción y se heredan independientemente de los factores de confusión del estilo de vida²⁶. Por tanto, la MR puede considerarse algo análoga a un ensayo controlado aleatorizado (ECA) de factores conductuales en la prevención de enfermedades mentales, ya que las

variantes genéticas predisponen aleatoriamente a los individuos a experimentar diferentes niveles de estos factores²⁶. Como los genes no cambian a lo largo de la vida, tampoco se ven alterados por el resultado de interés, lo que reduce el sesgo de causalidad inversa²⁶. Por lo tanto, si bien los metaanálisis de estudios prospectivos de cohortes son útiles para identificar la fuerza global y la direccionalidad de las asociaciones, los análisis de MR se utilizaron para inferir aún más la naturaleza causal de las relaciones observadas.

La evidencia de las intervenciones en el estilo de vida en el tratamiento de personas con trastornos mentales diagnosticados se examinó mediante dos fuentes de datos diferentes, pero ambas se basaron en metaanálisis de ECA (generalmente considerados como evidencia de nivel superior en la investigación de intervenciones de salud). Primero, se buscaron metaanálisis existentes de metaanálisis de ECA publicados en los últimos cinco años, para cada factor de estilo de vida, que proporcionaran efectos cuantitativos de la actividad física, la dieta, el abandono del tabaquismo o las intervenciones no farmacológicas del sueño sobre los síntomas psiquiátricos en personas con enfermedad mental.

En segundo lugar, en lo que respecta a los factores del estilo de vida que no estaban cubiertos en los metaanálisis existentes, buscamos metaanálisis de ECA que analizaran su impacto (utilizando la estrategia de búsqueda anterior), y sintetizamos la evidencia de los metaanálisis utilizando una metodología derivada de una meta-revisión previa²⁰. Para los metaanálisis con muestras mixtas, solo se incluyeron aquellos en los que al menos el 75% de la muestra examinó las enfermedades mentales elegibles (según se describió anteriormente).

Extracción de datos

Se aplicó una herramienta sistemática a cada metaanálisis/estudio de MR elegible para extraer los datos relevantes sobre la asociación de factores del estilo de vida con el riesgo de enfermedad mental, o los efectos de las intervenciones en el estilo de vida sobre los resultados psiquiátricos. Los resultados de las meta-revisiones elegibles se extrajeron en forma descriptiva, resumidos de sus respectivos artículos.

En el caso de metaanálisis de estudios longitudinales, la fuerza y la dirección de las asociaciones prospectivas entre los factores de estilo de vida y las enfermedades mentales se cuantificaron categóricamente y, por lo tanto, se extrajeron como OR, HR o RR, con intervalos de confianza (IC) del 95%.

Para los metaanálisis de ECA de intervenciones en el estilo de vida en enfermedades mentales, los datos del tamaño del efecto se cuantificaron como una variable continua (es decir, la magnitud del efecto sobre los síntomas psiquiátricos) y, por lo tanto, se extrajeron como diferencias de medias estandarizadas (SMD), d de Cohen o g de Hedges. Estos se clasificaron luego como pequeños (<0,4), moderados (0,4-0,8) o grandes (>0,8).

Para todos los metaanálisis, también se extrajeron los datos sobre el grado de heterogeneidad entre los estudios (cuantificados como valores de I^2), cuando se notificaron.

En los casos en los que varios metaanálisis elegibles examinaron un factor de estilo de vida específico en el riesgo/tratamiento del mismo trastorno mental, se utilizó preferentemente el más reciente. Cuando los metaanálisis más antiguos incluían >25% más estudios que las versiones más nuevas y contenían hallazgos importantes y novedosos de análisis únicos no capturados en las versiones más recientes, estos también se extrajeron y presentaron junto con los

hallazgos más nuevos. En los casos en que dos estudios de MR habían analizado el mismo factor de estilo de vida para el mismo resultado de salud mental, ambos estudios (independientemente de la antigüedad o el tamaño de la muestra) fueron incluidos y revisados.

También extrajimos las características relevantes del estudio cuando se notificaron, incluido el número de comparaciones agrupadas dentro de los metaanálisis (n), tamaño de la muestra (N), detalles sobre los aspectos específicos de la exposición al estilo de vida o intervención examinada, y características de la muestra. También se extrajeron los resultados de los análisis clave de subgrupos/sensibilidad que muestran cómo diferentes grupos de edad, enfermedades o resultados examinados, o diferentes tipos de exposición/intervenciones modificaron el efecto del factor de estilo de vida específico. Con el fin de proporcionar un resumen conciso de la literatura, solo se extrajeron los hallazgos de análisis secundarios que proporcionaron información importante y única sobre la evidencia.

Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

Se utilizó la Herramienta de Evaluación de la Calidad de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis del *National Institutes of Health* (NIH) para evaluar la calidad de los metaanálisis incluidos. Esta herramienta evalúa la calidad de los metaanálisis calificándolos según la idoneidad de la pregunta de búsqueda, la especificación de los criterios de inclusión y exclusión, la búsqueda sistemática, el cribado de artículos, la evaluación de la calidad y los resúmenes de los estudios incluidos, y las pruebas de sesgo de publicación y heterogeneidad. De acuerdo con meta-revisiones previas que utilizaron la herramienta NIH²⁷, la calidad de los metaanálisis incluidos se clasificó como “buena” (7-8), “aceptable” (4-6) o “mala” (0-3).

Como no existe una herramienta de consenso para determinar la calidad de los estudios de MR y de meta-revisión, estos se omitieron de la evaluación formal de la calidad.

RESULTADOS

Búsqueda sistemática

La búsqueda principal arrojó un total de 1.811 resultados, que se redujeron a 834 después de excluir los duplicados. Se recuperó un total de 92 artículos de texto completo, de los cuales 41 cumplieron con los criterios de inclusión completos. Cabe señalar que un estudio²⁸ aparentemente elegible fue excluido por hallazgos no válidos debido a una codificación inconsistente de la direccionalidad del efecto. Se identificaron cuatro estudios adicionales a partir de las búsquedas complementarias y, por lo tanto, se incluyeron 45 estudios en total. Entre los diferentes factores de estilo de vida, 11 de los artículos elegibles se centraron en actividad física/ejercicio, 15 en tabaquismo, 12 analizaron la dieta y 10 consideraron el sueño. Algunos estudios abarcaron múltiples factores.

Los resultados que se muestran a continuación sintetizan los hallazgos de 29 metaanálisis de estudios prospectivos/cohortes, 12 estudios de aleatorización Mendeliana, dos meta-revisiones y dos metaanálisis de ECA. En las Tablas 1-8 se proporcionan los detalles individuales de los metaanálisis prospectivos y los estudios de MR que analizan los factores de riesgo del estilo de vida para los trastornos mentales.

Factores de estilo de vida en la prevención de trastornos mentales

Actividad física y riesgo de depresión

Un metaanálisis de 36 comparaciones prospectivas²⁹ encontró que niveles más altos de actividad física redujeron significativamente el riesgo posterior de depresión durante un tiempo de seguimiento medio de 7,4 años (OR=0,837, IC 95%: 0,794-0,883), con baja heterogeneidad entre los estudios incluidos ($I^2=0\%$). Aunque hubo indicios de sesgo de publicación, el ajuste no alteró los hallazgos generales (OR=0,85, IC 95%: 0,81-0,89). Los análisis de subgrupos revelaron resultados similares para los efectos protectores de la actividad física en estudios que midieron la incidencia de síntomas depresivos (n=28, OR=0,844, IC 95%: 0,798-0,892) o trastorno depresivo mayor (n=10, OR=0,862, IC 95%: 0,757-0,981), y en niños/adolescentes (n=3, OR=0,907, IC 95%: 0,836-0,985), adultos (n=16, OR=0,787, IC 95%: 0,707-0,877) o adultos de edad avanzada (n=16, OR=0,794, IC 95%: 0,726-0,868). El ajuste de los síntomas depresivos iniciales, índice de masa corporal, tabaquismo, edad, sexo y otros factores de confusión no alteró los hallazgos.

Se analizaron las asociaciones prospectivas entre el comportamiento sedentario y la depresión en tres metaanálisis³⁰⁻³². El análisis más extenso que analizó el comportamiento sedentario en general encontró que las personas más sedentarias tenían un riesgo significativamente mayor de depresión con el tiempo (determinado a partir de registros diagnósticos o entrevistas clínicas) en comparación con sus contrapartes menos sedentarias (n=11, RR=1,14, IC 95%: 1,06-1,21, $I^2=0\%$)³². Sin embargo, metaanálisis posteriores que analizaron el comportamiento sedentario específicamente como “tiempo frente a la pantalla” encontraron solo asociaciones muy pequeñas con el riesgo prospectivo de síntomas depresivos en todas las muestras disponibles³⁰, sin ninguna asociación en muestras de solo niños y adolescentes³¹ (Tabla 1).

Dos estudios de MR examinaron las relaciones causales entre actividad física y depresión^{33,34}. Choi et al³⁴ aplicaron un diseño de factor amplio al GWAS de Wray et al³⁵, corregido para múltiples pruebas y ajustado para posibles factores de confusión, para identificar un amplio espectro de factores de riesgo modificables potencialmente implicados en la depresión mayor. El análisis de MR de las variables disponibles relacionadas con la actividad física encontró alguna evidencia de que el ciclismo o la natación auto-notificados pueden disminuir causalmente el riesgo de depresión, aunque solo a un nivel nominal de significancia (que no persiste tras la corrección para múltiples pruebas). Otras variables auto-notificadas relativas a tipos específicos de actividad física (como “pertenecer a un gimnasio o club”, “caminar por placer” o “actividades intensas de hágalo usted mismo”) no mostraron evidencia de relaciones causales con la depresión.

Un segundo estudio realizó una MR bidireccional de dos muestras para investigar el riesgo de depresión mayor en relación con la actividad física moderada-intensa autonotificada y la actividad física medida objetivamente (con datos de acelerómetro, utilizando la aceleración media durante 72 horas)³³. Los datos resumidos de la depresión mayor proceden del GWAS de Wray et al³⁵. Los análisis iniciales no encontraron evidencia clara de que ninguna forma de actividad influyera causalmente en el riesgo de depresión mayor. Sin embargo, como estos análisis iniciales identificaron solo dos SNP asociados con la actividad global medida objetivamente, se utilizó un umbral de valor p de $p < 1 \times 10^{-7}$, que en cambio identificó

Tabla 1 Actividad física y riesgo prospectivo de trastornos mentales en metaanálisis

	Resultado	n	Exposición	Resultados principales	Resumen
Schuch et al ²⁹ (NIH=7)	Depresión clínica o síntomas depresivos	36	Mayores niveles de actividad física	OR=0,837 IC 95%: 0,794-0,883 I ² =0,00%	Revisión de buena calidad que indica que altos niveles de actividad física reducen el riesgo de depresión. Los efectos persistieron para los diferentes grupos de edad y regiones geográficas. Aunque hubo evidencia de sesgo de publicación significativo, el ajuste correspondiente no modificó los efectos protectores indicados
Wang et al ³⁰ (NIH=5)	Depresión clínica o síntomas depresivos	7	Conducta sedentaria basada en tiempo ante pantalla	OR=1,02, IC 95%: 1,01-1,04 I ² =3,0%	Revisión de calidad aceptable que mostró solo una asociación muy pequeña entre conducta sedentaria basada en tiempo ante pantalla y riesgo prospectivo de depresión, con baja heterogeneidad
Liu et al ³¹ (NIH=5)	Síntomas depresivos	4	Tiempo ante pantalla en niños y adolescentes	OR=0,88 IC 95%: 0,67-1,14 I ² =90,4%	Revisión de calidad aceptable que no encontró asociaciones prospectivas entre tiempo ante pantalla y depresión. Sin embargo, faltaron estudios longitudinales a gran escala para determinar esto
Zhai et al ³² (NIH=6)	Depresión clínica o síntomas depresivos	11	Conducta sedentaria	RR=1,14 IC 95%: 1,06-1,21 I ² =0,0%	Revisión de calidad aceptable que muestra que una mayor conducta sedentaria (de todo tipo) al inicio se asoció con un incremento del riesgo de depresión en el seguimiento
Schuch et al ³⁶ (NIH=7)	Aparición de ansiedad	11	Mayores niveles de actividad física	OR=0,748 IC 95%: 0,629-0,889 I ² =23,96%	Revisión de buena calidad que indica que la actividad física autonotificada reduce el riesgo de ansiedad. Hubo evidencia de sesgo de publicación significativo, y el ajuste correspondiente redujo ligeramente los efectos protectores. Los análisis por subgrupo demostraron que la actividad física reduce el riesgo de agorafobia y estrés postraumático
McDowell et al ³⁷ (NIH=7)	Síntomas de ansiedad	9	Mayores niveles de actividad física	OR=0,874 IC 95%: 0,77-0,99 I ² =48,7%	Revisión de buena calidad que muestra que la actividad física se asocia con disminución del riesgo de síntomas de ansiedad y trastornos de ansiedad. El grado moderado de heterogeneidad entre los estudios y el número limitado de estudios que utilizaron resultados diagnósticos impiden conclusiones firmes
	Cualquier trastorno de ansiedad	3		OR=0,663 IC 95%: 0,53-0,82 I ² =62,3%	
	TAG diagnosticado	3		OR=0,544 IC 95%: 0,32-0,92 I ² =0,00%	
Brokmeier et al ³⁸ (NIH=6)	Trastornos psicóticos	5	Mayores niveles de actividad física	OR=0,728 IC 95%: 0,532-0,995 I ² =36,9%	Revisión de calidad aceptable que muestra que los mayores niveles de actividad física se asocian a una reducción significativa del riesgo prospectivo de psicosis. Sin embargo, no se observaron asociaciones significativas en los dos estudios que hicieron un ajuste suficiente con respecto a factores de confusión, aunque esto puede haberse debido al limitado tamaño de la muestra de este subgrupo que resta poder al análisis

n, número de comparaciones; OR, odds ratio; RR, cociente de riesgos; NIH, calidad del estudio evaluada por la Herramienta de Evaluación de Calidad para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis del National Institutes of Health (buena: 7-8; aceptable: 4-6; deficiente: 0-3); TAG, trastorno por ansiedad generalizada.

10 SNP. Con este instrumento genético, hubo una sólida evidencia de que la actividad física global medida objetivamente es un factor protector para la depresión mayor: IVW (ponderada por varianza inversa) OR=0,74, IC 95%: 0,59-0,92, $p=0,006$. Esto fue consistente en múltiples análisis de sensibilidad para evaluar la pleiotropía (Tabla 2).

Actividad física y riesgo de ansiedad y trastornos relacionados con el estrés

La relación entre actividad física y aparición de ansiedad se examinó en 11 cohortes con un total de 69.037 participantes³⁶.

Durante el periodo promedio de seguimiento de 3,5 años, los niveles más altos de actividad física redujeron significativamente la aparición de ansiedad (OR=0,748; IC 95%: 0,629-0,889), con baja heterogeneidad ($I^2=23,96\%$). Hubo algún indicio de sesgo

de publicación, aunque los efectos positivos significativos de la actividad física persistieron cuando se hizo el ajuste respecto a esto (OR=0,86; IC 95%: 0,69-0,99). El examen de los trastornos de ansiedad específicos indicó reducción del riesgo con la actividad física para la agorafobia ($n=2$, OR=0,43, IC 95%: 0,19-0,99) y el trastorno por estrés postraumático ($n=2$, OR=0,58, IC 95%: 0,39-0,86), sin que se observaran efectos significativos en otros trastornos. Sin embargo, cabe señalar que solo se dispuso de pequeñas muestras para estos análisis de subgrupos.

Un metaanálisis posterior³⁷ en que se analizaron las relaciones longitudinales de la actividad física con diferentes parámetros de ansiedad indicó beneficios protectores de altos niveles de actividad física para cada parámetro, incluidos los síntomas de ansiedad elevados ($n=9$, OR=0,874, IC 95%: 0,77-0,99, $I^2=48,7\%$), diagnóstico de trastorno de ansiedad ($n=3$, OR=0,663, IC 95%: 0,53-0,82, $I^2=62,3\%$) y trastorno de ansiedad generalizada ($n=3$, OR=0,544, IC 95%: 0,32-0,92, $I^2=0\%$), aunque una vez más se observaron

Tabla 2 Relaciones causales de actividad física y trastornos mentales en estudios de aleatorización Mendeliana

	Resultado	Muestra	Exposición	Resultados principales	Resumen
Choi et al ³³	Depresión mayor	N=143.265 del GWAS de Wray et al ³⁵	Actividad física moderada a intensa autonotificada (9 SNP) Actividad objetiva mediante acelerómetro (10 SNP)	Autonotificada: IVW OR=1,28, IC 95%: 0,57-3,37, p=0,48 Objetiva: IVW OR=0,74, IC 95%: 0,59-0,92, p=0,006	Este análisis bidireccional mostró evidencia de que la actividad física medida mediante acelerómetro protegió contra la depresión. La evidencia fue consistente en múltiples métodos sólidos para la pleiotropía. No hubo evidencia clara que sugiera que el riesgo de depresión disminuya la actividad física. Asimismo, no hubo evidencia clara de que la actividad física autonotificada protegiera contra la depresión mayor. El análisis se realizó con un umbral de valor de p de $p < 1 \times 10^{-7}$
Choi et al ³⁴	Depresión mayor	N=431.394 del GWAS de Wray et al ³⁵	Autonotificada: socio de un gimnasio/club; ritmo de marcha habitual; caminar por placer; transporte caminando; frecuencia de caminata; trabajos intensos de hágalo usted mismo (DIY); otros ejercicios (incluyendo natación y ciclismo)	Socio de gimnasio/club: IVW OR=0,91, IC 95%: 0,784-1,057, p=0,217 Ritmo de marcha: IVW OR=1,038, IC 95%: 0,877-1,228, p=0,666 Caminar por placer: IVW OR=1,02, IC 95%: 0,918-1,123, p=0,765 Transporte caminando: IVW OR=0,983, IC 95%: 0,870-1,111, p=0,782 Frecuencia de marcha: IVW OR=1,024, IC 95%: 0,849-1,234, p=0,807 DIY: IVW OR=0,995, IC 95%: 0,889-1,114, p=0,931 Otros: IVW OR=0,90, IC 95%: 0,82-0,99, p=0,033	No hubo evidencia clara de que ninguno de los factores analizados tuviera una relación causal. Hubo una asociación nominal con otro ejercicio (p. ej., natación y ciclismo), pero no persistió tras la corrección de Bonferroni. Al evaluar los efectos de la depresión sobre estos resultados, ninguno fue significativo tras el ajuste de Bonferroni
Sun et al ³⁹	Trastorno bipolar	N=20.352 casos y 31.358 controles del GWAS de Stahl et al ⁴⁰	Medidos mediante dispositivo: actividad general (5 SNP); tiempo de sedentarismo (5 SNP); actividad moderada (1 SNP)	Actividad general: IVW OR=0,491, IC 95%: 0,314-0,767, p=0,002 Tiempo de sedentarismo: IVW OR=0,702, IC 95%: 0,366-1,345, p=0,287 Actividad moderada: IVW OR=0,726, IC 95%: 0,255-2,068, p=0,549	La actividad física general fue protectora para el trastorno bipolar y este resultado fue consistente entre los métodos más sólidos para la pleiotropía. No se encontró evidencia para la dirección inversa (es decir, el riesgo de trastorno bipolar no influyó en la actividad física). No hubo evidencia de efecto de la actividad general sobre la esquizofrenia, ni evidencia de que la conducta sedentaria o la actividad de intensidad moderada protegieran contra cualquier trastorno
	Esquizofrenia	N=33.426 casos y 32.541 controles del GWAS de Ruderfer et al ⁴¹		Actividad general: IVW OR=1,133, IC 95%: 0,636-2,020, p=0,672 Tiempo de sedentarismo: IVW OR=0,707, IC 95%: 0,430-1,161, p=0,170 Actividad moderada: IVW OR=0,657, IC 95%: 0,378-2,020, p=0,379	

GWAS, estudio de asociación del genoma completo; SNP, polimorfismo de un solo nucleótido; IVW OR, odds ratio para la varianza inversa ponderada.

limitaciones relacionadas con el bajo número de estudios y la considerable heterogeneidad³⁷ (Tabla 1).

En ningún estudio de MR se analizó la relación entre actividad física y riesgo de ansiedad.

Actividad física y riesgo de trastornos psicóticos y bipolar

En un metaanálisis se evaluó las asociaciones prospectivas de la actividad física con la esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados³⁸. En cinco comparaciones prospectivas, con 4-32 años de seguimiento, los mayores niveles de actividad física redujeron significativamente el riesgo de aparición de psicosis (OR=0,728, IC 95%: 0,532-0,995, $I^2=36,9\%$). Sin embargo, en los dos estudios (N=10.583)

que hicieron el ajuste con factores de confusión, las reducciones generales en la incidencia de psicosis por la actividad física no fueron significativas (OR=0,59, IC 95%: 0,253-1,383; $I^2=54,7\%$) (Tabla 1).

El riesgo de esquizofrenia y trastorno bipolar en relación con la actividad física general, actividad de intensidad moderada y tiempo de sedentarismo se analizó en un estudio de MR³⁹, utilizando los SNP asociados con la actividad física medida con dispositivo en el curso de 72 horas junto con los GWAS de Stahl et al⁴⁰ y Ruderfer et al⁴¹. No se observó evidencia sólida de relaciones causales con la esquizofrenia. Sin embargo, la MR de dos muestras reveló indicios de relaciones causales entre el aumento de la actividad física general y la disminución del riesgo de trastorno bipolar, lo que equivalió a una disminución del 51% en el riesgo por incremento de 8 miligravedades en la aceleración media (IVW OR=0,491, IC

Tabla 3 Tabaquismo y riesgo prospectivo de trastornos mentales en metaanálisis

	Resultado	n	Exposición	Resultados principales	Resumen
Luger et al ⁴² (NIH=3)	Trastorno depresivo mayor y síntomas depresivos	7	Fumadores vs. personas que nunca han fumado	OR=1,62 IC 95%: 1,1-2,4 I ² =NA	El tabaquismo se asoció fuertemente con el riesgo de depresión, con hasta 1,5-2 veces superior respecto a no fumadores en diversos diseños, mediciones y poblaciones. Sin embargo, la calidad de la revisión fue baja, y no se determinó el impacto del sesgo de publicación y la heterogeneidad del estudio
Chaiton et al ⁴³ (NIH=4)	Depresión del adolescente (diagnóstico o síntomas clínicos)	6	Tabaquismo	OR=1,73 IC 95%: 1,32-2,4 I ² =NA	Revisión de calidad aceptable que muestra que el tabaquismo en la adolescencia se asocia con un aumento del riesgo de depresión futura. Sin embargo, las medidas clínicas de la depresión tenían más probabilidades de informar un efecto bidireccional (es decir, la depresión también predice el tabaquismo)
Han et al ⁴⁴ (NIH=6)	Síntomas de depresión en niños	2	Tabaquismo pasivo a una edad temprana	OR=1,51 IC 95%: 0,93-2,09 I ² =NA	Revisión de calidad aceptable que muestra que la exposición al tabaquismo pasivo a una edad temprana se asoció con un incremento de las probabilidades de síntomas depresivos en estudios transversales. Sin embargo, los efectos en los dos estudios prospectivos de cohortes no fueron significativos
Chen et al ⁴⁵ (NIH=6)	Depresión posparto	4	Tabaquismo prenatal	OR=2,88 IC 95%: 0,99-8,39 I ² =89,3%	Revisión de calidad aceptable que muestra que el tabaquismo prenatal se asoció fuertemente con la depresión posparto en el análisis general (incluidos estudios retrospectivos y longitudinales), sin indicios de sesgo de publicación. Sin embargo, en el análisis de subgrupos de estudios longitudinales, la magnitud del efecto fue igualmente considerable, pero no alcanzó significación estadística
Hunter et al ⁵² (NIH=7)	Aparición de esquizofrenia	6	Tabaquismo activo personal	RR=1,99 IC 95%: 1,1-3,61 I ² =97%	Revisión de buena calidad que muestra que los fumadores tenían aproximadamente el doble de riesgo de desarrollar esquizofrenia en comparación con los no fumadores. Se encontraron efectos más pequeños, pero aún significativos, para el tabaquismo prenatal (aunque este análisis se basó en informes retrospectivos de exposición prenatal al tabaquismo) Revisión de buena calidad que muestra que los fumadores tenían aproximadamente el doble de riesgo de desarrollar esquizofrenia en comparación con los no fumadores. Se encontraron efectos más pequeños, pero aún significativos, para el tabaquismo prenatal (aunque este análisis se basó en informes retrospectivos de exposición prenatal al tabaquismo)
Gurillo et al ⁵³ (NIH=4)	Trastornos psicóticos	6	Tabaquismo	RR=2,18 IC 95%: 1,23-3,85 I ² =97,7%	Revisión de calidad aceptable que muestra que el consumo diario de tabaco se asoció con un riesgo doble de psicosis. Hubo indicios de un riesgo significativo de sesgo de publicación, y la heterogeneidad fue considerable
Huang et al ⁵⁷ (NIH=5)	TDAH	15	Exposición prenatal a tabaquismo materno	OR=1,35 IC 95%: 1,2-1,52 I ² =59,5	Revisión de calidad aceptable que muestra que el tabaquismo materno durante el embarazo se asoció con un aumento del riesgo de TDAH en la descendencia. Sin embargo, no se efectuó un control adecuado de factores familiares y genéticos, y no se determinó el impacto del sesgo de publicación

n, número de comparaciones; OR, odds ratio; RR, cociente de riesgos; NIH, calidad del estudio evaluada por la Herramienta de Evaluación de Calidad para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis del National Institutes of Health (buena: 7-8; aceptable: 4-6; deficiente: 0-3); NA, no disponible; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

95%: 0,314-0,767, $p=0,002$). Esta estimación fue consistente en múltiples análisis de sensibilidad en que se evaluó la pleiotropía. Las asociaciones con dominios específicos de conducta sedentaria o actividad de intensidad moderada no fueron significativas (Tabla 2).

Tabaquismo y riesgo de trastornos mentales comunes

Las asociaciones longitudinales entre la exposición a tabaquismo y el riesgo posterior de depresión se examinaron en cuatro metaanálisis de 19 estudios con un total de 79.729 participantes. Entre 52.568 adultos, de siete estudios con seguimientos de 1 a 6 años, el tabaquismo aumentó significativamente el riesgo prospectivo de depresión, medido como trastornos depresivos diagnosticados o síntomas depresivos clínicamente relevantes en escalas validadas (OR=1,62, IC 95%: 1,1-2,4)⁴².

Un metaanálisis de seis estudios que incluyeron 15.333 adolescentes de 13 a 19 años de edad mostró que los fumadores tenían significativamente más probabilidades de desarrollar depresión que los no fumadores durante un seguimiento de 1 a 6 años (OR=1,73, IC 95%: 1,32-2,4)⁴³. Hubo una heterogeneidad notable entre los estudios (valor de p de la prueba $Q=0,08$).

El efecto del “tabaquismo pasivo” en la infancia sobre el riesgo prospectivo de depresión se evaluó en dos estudios de cohortes de 8.092 individuos⁴⁴. Los expuestos al tabaquismo pasivo tuvieron un riesgo no significativamente mayor de síntomas depresivos posteriores (OR=1,51, IC 95%: 0,93-2,09). Asimismo, en cuatro estudios prospectivos de 3.736 mujeres embarazadas se observó que el tabaquismo prenatal se asociaba con un riesgo casi tres veces mayor de depresión posparto (OR=2,88, IC 95%: 0,99-8,39), aunque con alta heterogeneidad ($I^2=89,3\%$) y efectos que superan el umbral de significación estadística ($p=0,052$)⁴⁵ (Tabla 3).

En ningún metaanálisis se examinaron las relaciones longitudinales entre tabaquismo y ansiedad.

En cuatro estudios de MR se evaluó el tabaquismo como factor de riesgo para la depresión o ansiedad⁴⁶⁻⁴⁹. Se evaluaron las relaciones con SNP individuales ubicados en el grupo de genes del receptor de acetilcolina y nicotina (rs16969968 o rs1051730 en CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 en el cromosoma 15), un grupo de genes íntimamente relacionado con el hábito de fumar, en la medida en que cada incremento de alelos de riesgo se asocia con fumar un cigarrillo adicional por día (en promedio)⁵⁰. Utilizando este instrumento genético, los análisis del estudio noruego HUNT (N=53.601)⁴⁶ y del Estudio de Población General de Copenhague y Estudio del Corazón de la Ciudad (N=63.296)⁴⁷ no encontraron evidencia para una asociación causal entre tabaquismo y depresión o ansiedad primaria. No se encontró evidencia de que el tabaquismo aumentara el riesgo de depresión prenatal en la cohorte del estudio ALSPAC (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*, Estudio Longitudinal de Avon de Padres e Hijos) (N=6.294)⁴⁸. Un estudio del Consorcio CARTA aplicó el mismo instrumento genético para la intensidad del tabaquismo y no demostró efectos causales sobre la depresión o ansiedad (N=127.632)⁴⁹.

Sin embargo, estos estudios carecieron de poder estadístico, debido al uso de variantes genéticas únicas en los análisis de MR. Más recientemente, Wootton et al⁵¹ identificaron un instrumento genético para el “hábito de fumar de por vida”, que consta de 126 SNP independientes. Este instrumento captó la duración, intensidad y abandono del tabaquismo, tanto en fumadores como en no fumadores. Los resultados proporcionaron evidencia de que el tabaquismo durante toda la vida se asoció causalmente con un riesgo dos veces mayor de depresión mayor (IVW OR=1,99; IC 95%: 1,71-2,32, $p<0,001$). Además, hubo cierta evidencia, aunque más débil, de que el riesgo genético de depresión mayor tenía una asociación causal con el tabaquismo (B=0,091, IC 95%: 0,027-0,155, $p=0,005$). De manera similar, el inicio del tabaquismo aumentó el riesgo de depresión mayor (IVW OR=1,54, IC 95%: 1,44-1,64, $p<0,01$), y la depresión mayor influyó en el inicio del tabaquismo (B=0,083, IC 95%: 0,039-0,127). Los resultados fueron consistentes en varios métodos más sólidos para evaluar la pleiotropía (Tabla 4).

Tabaquismo y riesgo de trastornos psicóticos y bipolar

El riesgo prospectivo de aparición de trastornos psicóticos en quienes consumían tabaco con regularidad en comparación con no fumadores se calculó en dos metaanálisis, ambos con datos de más de 1,7 millones de individuos^{52,53}. Estos metaanálisis mostraron consistentemente un riesgo prospectivo significativamente mayor de trastornos psicóticos, de alrededor del doble para fumadores frente a no fumadores, en función del consumo diario de tabaco (n=6, RR=2,18, IC 95%: 1,23-3,85, $I^2=97,7\%$)⁵³ y “tabaquismo activo personal” (n=6, RR=1,99, IC 95%: 1,1-3,61, $I^2=97\%$)⁵². Sin embargo, se indicó un sesgo de publicación significativo y se encontraron altos niveles de heterogeneidad estadística^{52,53} (Tabla 3).

En tres estudios de MR se investigó la influencia causal del tabaquismo en la esquizofrenia. En primer lugar, se utilizó el mismo SNP del grupo de genes CHRNA3 utilizado en los estudios anteriores sobre depresión (rs1051730) para examinar los efectos sobre la esquizofrenia en una muestra de población general danesa y en el Consorcio de Genómica Psiquiátrica (PGC) internacional⁴⁷. Se observaron efectos causales significativos del tabaquismo en el

aumento del riesgo de esquizofrenia en el PGC (OR=1,60, IC 95%: 0,74-3,47). Aunque la relación entre tabaquismo y esquizofrenia diagnosticada en la población danesa no alcanzó significación estadística (OR=1,22, IC 95%: 0,84-1,79), esto pudo deberse al pequeño número de casos con esquizofrenia en la muestra (N=57), ya que otros análisis que evaluaron el tabaquismo y las probabilidades de uso de medicamentos antipsicóticos de por vida en esta muestra (N=2.795 casos) encontraron evidencia de una relación causal significativa (OR=1,16, IC 95%: 1,02-1,31).

En segundo lugar, un análisis de MR de dos muestras⁵⁵ utilizó un instrumento genético para “inicio del tabaquismo” (es decir, algún antecedente de tabaquismo, sin tener en cuenta intensidad, duración o cese) identificado en el Consorcio de Tabaco y Genética, y lo utilizó para predecir esquizofrenia en el PGC. No hallaron evidencia consistente de relaciones causales entre el inicio del tabaquismo y el diagnóstico de esquizofrenia, en ninguna dirección.

En tercer lugar, el mismo instrumento genético utilizado para el tabaquismo de por vida (que captura duración, intensidad y suspensión del tabaquismo a lo largo de la vida) en el estudio de MR antes mencionado sobre tabaquismo y depresión⁵¹, mostró que el tabaquismo a lo largo de la vida incrementaba significativamente el riesgo de esquizofrenia (OR=2,27, IC 95%: 1,67-3,08, $p<0,001$). También hubo indicios de que la esquizofrenia aumentaba el tabaquismo en el curso de la vida (B=0,022, IC 95%: 0,005-0,038, $p=0,009$).

Este estudio de MR⁵¹ también actualizó el análisis previo de MR de dos muestras sobre el inicio del tabaquismo⁵⁵, utilizando el instrumento más reciente GSCAN GWAS (que comprende 378 SNP independientes significativos del genoma completo), y mostró evidencia de un efecto del inicio del tabaquismo sobre el riesgo de esquizofrenia (IVW OR=1,53, IC 95%: 1,35-1,74, $p<0,01$), pero evidencia menos clara de un efecto de la esquizofrenia en el inicio del tabaquismo (B=0,010, IC 95%: 0,000-0,021, $p=0,04$). Los efectos del tabaquismo sobre la esquizofrenia fueron consistentes a través de múltiples métodos más sólidos de análisis de sensibilidad para evaluar la pleiotropía (Tabla 4).

Con respecto a la relación entre tabaquismo y trastorno bipolar, ningún metaanálisis prospectivo examinó las probabilidades relativas entre fumadores y no fumadores. Sin embargo, un estudio de MR de dos muestras⁵⁶ evaluó el impacto tanto del inicio del tabaquismo como del tabaquismo total en el curso de la vida (utilizando los mismos instrumentos genéticos descritos anteriormente⁵¹) sobre el riesgo de trastorno bipolar en 41.653 individuos del PGC (incluyendo 20.129 casos y 21.524 controles), con datos resumidos. Estos análisis encontraron evidencia que sugiere que el tabaquismo era un factor de riesgo causal para el trastorno bipolar (IVW OR=1,46 para el inicio del tabaquismo, IC 95%: 1,28-1,66, $p<0,001$, y IVW OR=1,72 para el tabaquismo de por vida, IC 95%: 1,29-2,28, $p<0,001$), de manera consistente en todos los métodos de sensibilidad sólidos de pleiotropía. Por otra parte, no hubo evidencia clara de que el diagnóstico de trastorno bipolar afectara de manera causal al riesgo de resultados relacionados con el tabaquismo⁵⁶ (Tabla 4).

Tabaquismo y riesgo de TDAH

El vínculo entre tabaquismo y la incidencia de TDAH se examinó en un metaanálisis⁵⁷ y en un análisis de MR⁵⁸.

Un metaanálisis a gran escala de 15 estudios de cohortes que incluyeron 2.965.933 individuos comparó la incidencia de diag-

Tabla 4 Relaciones causales entre tabaquismo y trastornos mentales en estudios de aleatorización Mendeliana

	Resultado	Muestra	Exposición	Resultados principales	Resumen
Wootton et al ⁵¹	Depresión mayor	N=135.458 casos y 344.901 controles del GWAS de Wray et al ⁵⁵	Tabaquismo a lo largo de la vida (126 SNP para la combinación de inicio, duración, intensidad y cese del tabaquismo)	Tabaquismo a lo largo de la vida: IVW OR=1,99, IC 95%: 1,71-2,32, p<0,001 Inicio del tabaquismo: IVW OR=1,54, IC 95%: 1,44-1,64, p=0,01	Sólida evidencia para sugerir efectos causales del tabaquismo sobre el riesgo de depresión y esquizofrenia. Los resultados fueron altamente consistentes en las pruebas de análisis de sensibilidad para la pleiotropía. Los análisis bidireccionales también demostraron cierta evidencia en depresión y esquizofrenia como causa del incremento de las probabilidades del hábito de fumar. De nuevo, esto fue consistente en los métodos más sólidos para la pleiotropía
	Esquizofrenia	N=36.989 casos y 113.075 controles del Consorcio de Genómica Psiquiátrica (PGC)	Inicio del tabaquismo (378 SNP)	Tabaquismo a lo largo de la vida: IVW OR=2,27, IC 95%: 1,67-3,08, p<0,001 Inicio de tabaquismo: IVW OR=1,53, IC 95%: 1,35-1,74, p<0,01	
Vermeulen et al ⁵⁶	Trastorno bipolar	N=20.129 casos y 21.524 controles del GWAS de Stahl et al ⁴⁰	Inicio del tabaquismo (378 SNP) Tabaquismo a lo largo de la vida (126 SNP)	Inicio de tabaquismo: IVW OR=1,46, IC 95%: 1,28-1,66, p<0,001 Tabaquismo a lo largo de la vida: IVW OR=1,72, IC 95%: 1,29-2,28, p<0,001	Evidencia que sugiere que el tabaquismo es un factor causal en el incremento del riesgo de trastorno bipolar. Este efecto fue consistente en múltiples análisis de sensibilidad para la pleiotropía. Se evaluaron los efectos bidireccionales, pero sin evidencia que sugiriera que el riesgo de trastorno bipolar aumentara el inicio, la intensidad, el cese o el tabaquismo a lo largo de la vida
Treuer et al ⁵⁸	TDAH	N=15.548 casos diagnosticados en >18 años del GWAS de Demontis et al ⁵⁹	Inicio de tabaquismo (378 SNP)	OR=3,72; IC 95%: 3,10-4,44, p<0,001	Evidencia que sugiere que el inicio del tabaquismo aumentó de manera causal el riesgo de TDAH. Esto fue consistente en varios métodos más sólidos para la pleiotropía. Sin embargo, la filtración de Steiger también indicó cierta causalidad inversa. Por otra parte, el inicio del tabaquismo también predijo TDAH antes de los 13 años, cuando no es plausible un efecto causal biológico del propio tabaquismo. Este resultado, junto con la filtración de Steiger, sugiere que el instrumento podría estar captando una mayor toma de riesgos e impulsividad. Los análisis bidireccionales señalaron la posibilidad de que el TDAH aumentara la probabilidad del inicio del tabaquismo y del número de cigarrillos al día
Gage et al ⁵⁵	Esquizofrenia	N=36.989 casos y 113.075 controles del PGC	Inicio de tabaquismo (4 SNP)	SNP significativos en todo el genoma: IVW OR=1,73, IC 95%: 1,30-2,25, p<0,001 Umbral de valor de p: IVW OR=1,03, IC 95%: 0,97-1,09, p=0,32	Hubo muy pocos SNP asociados con el inicio del tabaquismo en la fecha en que se realizó este GWAS y, por consiguiente, los cuatro SNP utilizados estuvieron en el mismo gen. Con un umbral de valor de p, no hubo evidencia de efecto del tabaquismo sobre la esquizofrenia. De forma similar, no hubo evidencia de que la esquizofrenia causara un aumento del tabaquismo
Wium-Anderson et al ⁴⁷	Depresión mayor. Prescripción de antidepresivos de por vida	Registro Danés de Población (N=63.296) que comprenden el Estudio de Población General de Copenhague (CGPS) y el Estudio del Corazón de la Ciudad de Copenhague (CCHS)	Intensidad del tabaquismo (fumador vs. nunca ha fumado) del genotipo rs1051730	Depresión: OR=0,85, IC 95%: 0,66-1,10 Antidepresivos: OR=1,02, IC 95%: 0,93-1,13 (para alelo TT comparado con alelo CC solo en fumadores) Sin evidencia de interacción	Evidencia de que la intensidad del tabaquismo puede tener asociación causal con el uso de antipsicóticos y pudiera influir de manera causal en los trastornos psicóticos. Un análisis de control negativo en individuos que nunca habían fumado no mostró ningún efecto, sugiriendo que los resultados no estuvieron sesgados por la pleiotropía. No hubo evidencia de un efecto causal de la intensidad del tabaquismo sobre la depresión. Sin embargo, el análisis del registro danés no tuvo potencia suficiente para la esquizofrenia (debido a un bajo número de casos) y el análisis de replicación realizado utilizando datos de PGC no pudo distinguir fumadores de no fumadores (fracasando por tanto la prueba de pleiotropía)
	Esquizofrenia. Uso de antipsicóticos de por vida			Esquizofrenia: OR=1,60, IC 95%: 0,74-3,47 Antipsicóticos: OR=1,16, IC 95%: 1,02-1,31 (para alelo TT comparado con alelo CC solo en fumadores) Sin evidencia de interacción	

Tabla 4 Relaciones causales entre tabaquismo y trastornos mentales en estudios de aleatorización Mendeliana (*continuación*)

	Resultado	Muestra	Exposición	Resultados principales	Resumen
Taylor et al ⁴⁹	Depresión, ansiedad y malestar psíquico evaluados mediante entrevista clínica, escalas de síntomas o recuerdo autonotificado del diagnóstico clínico	N=127.632 del Consorcio CARTA, que comprende 25 estudios de ascendencia europea con edades ≥ 16 años	Intensidad del tabaquismo en fumadores ocasionales vs. fumadores activos vs. exfumadores vs. personas que nunca han fumado del genotipo rs1051730/rs16969968	En fumadores activos (OR según alelo T): Depresión: OR=1,00, IC 95%: 0,95-1,05 Ansiedad: OR=1,02, IC 95%: 0,97-1,07 Malestar psicológico: OR=1,02, IC 95%: 0,98-1,06	No hubo evidencia de efecto del genotipo rs1051730/rs16969968 sobre depresión, ansiedad o estrés psicológico
Björngaard et al ⁴⁶	Depresión y ansiedad medidos con la Escala de Ansiedad y Depresión en Hospital (HADS)	N=53.601 del estudio noruego HUNT	Intensidad de tabaquismo en fumadores activos vs. exfumadores vs. personas que nunca han fumado del genotipo rs1051730	En fumadores únicamente (OR según alelo T): Ansiedad: OR=1,03, IC 95%: 0,97-1,09 Depresión: OR=1,02, IC 95%: 0,95-1,09	Hubo evidencia de efecto del genotipo rs1051730 sobre la ansiedad cuando se combinó fumadores y no fumadores, pero no fue el caso con fumadores activos y exfumadores, lo que sugiere que el tabaquismo no es causa de ansiedad y depresión
Lewis et al ⁴⁸	Depresión del estado de ánimo a las 18 semanas de embarazo medida con la Escala de Edimburgo para Depresión Posnatal (EPDS)	N=6.294 de la cohorte de ALSPAC (Estudio Longitudinal de Avon de Padres e Hijos)	Antecedente de tabaquismo antes y durante el embarazo del genotipo rs1051730 Intensidad del tabaquismo estratificada según antecedente de tabaquismo previo al embarazo del genotipo rs1051730	Para TT en comparación con CC en fumadores: Depresión prenatal OR=0,56, IC 95%: 0,37-0,84 Evidencia débil de interacción ($p=0,07$)	El genotipo rs1051730 predice la intensidad del tabaquismo durante el embarazo y en madres que tienen menos probabilidades de abandonar el hábito. Sin embargo, no hubo evidencia clara de un efecto causal del tabaquismo sobre la depresión prenatal, dado que los resultados del genotipo, visto el tabaquismo continuado durante el embarazo, fueron consistentes con un riesgo reducido de reportar estado de ánimo deprimido por alelo del efecto en lugar de un mayor riesgo

GWAS, estudio de asociación del genoma completo; SNP, polimorfismo de un solo nucleótido; IVW OR, odds ratio para la varianza inversa ponderada; OR, odds ratio; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

nósticos de TDAH en la descendencia de madres fumadoras *versus* no fumadoras⁵⁷. Los análisis agrupados de las OR ajustadas para una variedad de factores maternos de confusión (p. ej., edad de la madre, nivel educativo y estado sociodemográfico) y variables de la descendencia (es decir, género del niño y edad gestacional) mostraron que el tabaquismo materno aumentaba significativamente el riesgo de TDAH (OR=1,35, IC 95%: 1,2-1,52, $I^2=59,5\%$). No hubo indicación significativa de sesgo de publicación, y los resultados fueron sólidos incluso cuando se hizo el ajuste con respecto a esto (Tabla 3).

El estudio de MR aplicó una estrategia de MR de dos muestras utilizando el GWAS más reciente de inicio del tabaquismo⁵⁸ del consorcio GSCAN y diagnósticos de TDAH después de los 18 años de edad⁵⁹. Los análisis bidireccionales mostraron que el inicio del tabaquismo aumentaba significativamente el riesgo de TDAH (OR=3,72, IC 95%: 3,10-4,44, $p<0,001$), mientras que el TDAH también afectó el inicio del tabaquismo (B=0,07, $p<0,001$). Sin embargo, el inicio del tabaquismo también predijo el diagnóstico de TDAH antes de los 13 años, lo que llevó a los autores a concluir que los resultados podrían deberse a la pleiotropía (Tabla 4).

Dieta y riesgo de depresión

La asociación entre patrones alimentarios y riesgo longitudinal de depresión (definida como depresión clínica o síntomas depresivos) se analizó en diez metaanálisis elegibles (Tabla 5).

Un metaanálisis que agrupa todos los “patrones dietéticos saludables” de 17 comparaciones (N total=127.973) mostró que estos patrones se asociaban a una reducción significativa del riesgo prospectivo de depresión (OR=0,77, IC 95%: 0,69-0,84, $I^2=88,3\%$)⁶⁰. Se observaron efectos similares en un análisis combinado de “grupos de alimentos saludables” como pescado, verduras y frutas (n=18, N=147.011, OR=0,89, IC 95%: 0,83-0,95, $I^2=71,3\%$)⁶⁰. Sin embargo, los análisis agrupados de todos los “patrones dietéticos no saludables”, “grupos de alimentos no saludables” y “grupos de alimentos neutrales” mostraron que ninguna de estas categorías se asociaba significativamente con el riesgo de depresión⁶⁰.

En un metaanálisis más reciente en que se analizaron patrones específicos de toda la dieta, el riesgo de depresión disminuyó en quienes tenían una puntuación elevada en la dieta mediterránea (n=5, N=36.556, OR=0,67, IC 95%: 0,55-0,82, $I^2=33,1\%$), con baja heterogeneidad entre los estudios. Las asociaciones prospectivas con la puntuación de la dieta DASH (OR=0,89, IC 95%: 0,6-1,31, $I^2=68,0\%$) y puntuaciones del Índice de Alimentación Saludable/Índice de Alimentación Saludable Alternativa (AHEI) (OR=0,76, IC 95%: 0,57-1,02, $I^2=80,7\%$) presentaron mayor heterogeneidad y no fueron significativas⁶¹. La puntuación de la dieta mediterránea suele basarse en nueve apartados: cinco considerados como beneficiosos (fruta, verduras, legumbres, cereales, pescado), dos como perjudiciales (carne, productos lácteos), un componente de grasas y uno para la ingesta moderada de alcohol. La puntuación de la dieta DASH (enfoques dietéticos para detener la hipertensión) considera ocho componentes (negativos: bebidas azucaradas,

Tabla 5 Dieta y riesgo prospectivo de trastornos mentales en metaanálisis

	Resultados	n	Exposición	Resultados principales	Resumen
Nicolaou et al ⁶² (NIH=3)	Considerables síntomas de depresión	3	Dieta mediterránea Índice de Alimentación Sana Alternativa (AHEI) Enfoques dietéticos para controlar la hipertensión (DASH)	OR=0,88 IC 95%: 0,80-0,96, I ² =15,4% OR=0,95 IC 95%: 0,84-1,06, I ² =35% OR=0,90 IC 95%: 0,84-0,97, I ² =0%	Este metaanálisis de estudios armonizados encontró que los adultos que seguían un patrón de dieta saludable tienen significativamente menos riesgo de síntomas depresivos en el curso del tiempo, aun cuando se efectuara el ajuste con respecto a síntomas depresivos al inicio. Se indicaron efectos positivos pequeños pero significativos por el apego a una dieta mediterránea o DASH, mientras que el índice AHEI no fue significativo. Las puntuaciones de la calidad de la revisión fueron bajas, probablemente debido a que este estudio fue un metaanálisis de estudios específicos (no una revisión sistemática completa)
Lassale et al ⁶¹ (NIH=7)	Depresión clínica o síntomas depresivos	5	Dieta mediterránea	OR=0,67 IC 95%: 0,55-0,82, I ² =33,1	Revisión de buena calidad de múltiples patrones dietéticos que mostró que la adherencia a una dieta mediterránea o una dieta inflamatoria baja se asocia a una reducción del riesgo de depresión en estudios prospectivos. Cabe destacar que hubo heterogeneidad en todos los análisis, y en pocos estudios se utilizó el diagnóstico de depresión como resultado
		4	Índice de Alimentación Sana/Índice de Alimentación Sana Alternativa (AHEI)	OR=0,76 IC 95%: 0,57-1,02, I ² =80,7	
		4	Enfoques dietéticos para controlar la hipertensión (DASH)	OR=0,89 IC 95%: 0,6-1,31, I ² =68,0	
		7	Índice inflamatorio dietético bajo	OR=0,76 IC 95%: 0,63-0,92, I ² =55,3	
Tolkien et al ⁶³ (NIH=5)	Depresión clínica o síntomas depresivos	10	Dieta pro-inflamatoria	OR=1,31 IC 95%: 1,2-1,44, I ² =5,1%	Revisión de calidad aceptable que muestra que las dietas proinflamatorias se asocian a un aumento significativo del riesgo de depresión/síntomas depresivos, con baja heterogeneidad entre los estudios
Molendijk et al ⁶⁰ (NIH=7)	Depresión clínica o síntomas depresivos	17	Patrones dietéticos sanos	OR=0,77 IC 95%: 0,69-0,84, I ² =88,3	Revisión de buena calidad que muestra que los patrones dietéticos sanos y los grupos de alimentos sanos se asocian con un menor riesgo prospectivo de síntomas depresivos. Sin embargo, no hubo evidencia de que patrones dietéticos no sanos o grupos de alimentos no sanos aumenten el riesgo de depresión. Asimismo, no se encontraron asociaciones significativas entre dieta y depresión en análisis de subgrupos de los pocos estudios que controlaron la gravedad de la depresión inicial, o utilizaron el diagnóstico de depresión como resultado. Los análisis de subgrupos analizaron más a fondo varios grupos de alimentos individuales, encontrando resultados mixtos
		18	Grupos de alimentos sanos	OR=0,89 IC 95%: 0,83-0,95, I ² =71,3	
		10	Patrones dietéticos no sanos	OR=1,05 IC 95%: 0,99-1,12, I ² =45,2	
		7	Grupos de alimentos no sanos	OR=1,09 IC 95%: 1,00-1,19, I ² =26,2	
		7	Grupos de alimentos neutrales	OR=0,91 IC 95%: 0,84-1,00, I ² =42,8	
Salari-Moghaddam et al ⁶⁹ (NIH=7)	Depresión clínica o síntomas depresivos	2	Índice glucémico dietético elevado	HR=1,05 IC 95%: 0,66-1,44, I ² =86,1%	Revisión de buena calidad que no mostró relaciones prospectivas entre el índice glucémico dietético y la depresión en modelos de efecto aleatorio. Sin embargo, esto solo se evaluó en dos estudios longitudinales (en los que los análisis de efectos fijos mostraron una relación positiva significativa). Por consiguiente, los hallazgos globales no confirman ni descartan relaciones entre índice glucémico dietético y depresión
Hu et al ⁶⁸ (NIH=6)	Depresión clínica o síntomas depresivos	4	Consumo de bebidas azucaradas	RR=1,30 IC 95%: 1,19-1,41, I ² =0,00%	Revisión de calidad aceptable que mostró que el consumo regular de bebidas azucaradas se asocia con mayor riesgo de depresión. Sin embargo, hubo un bajo número de estudios prospectivos que determinaron esta asociación, que tampoco efectuaron un control adecuado de una gama más amplia de factores dietéticos
Saghafian et al ⁶⁴ (NIH=5)	Depresión clínica o síntomas depresivos	6	Ingesta de frutas	RR=0,83 IC 95%: 0,71-0,98, I ² =84,5%	Revisión de calidad aceptable que mostró que la ingesta de frutas y verduras se asocia de manera prospectiva con riesgo reducido de depresión. Hubo una significativa heterogeneidad entre los estudios. Sin embargo, las asociaciones observadas entre fruta y depresión son inconsistentes con otros metaanálisis ⁶⁰
		7	Ingesta de verduras	RR=0,86 IC 95%: 0,75-0,98, I ² =68,1%	

Tabla 5 Dieta y riesgo prospectivo de trastornos mentales en metaanálisis (*continuación*)

	Resultado	n	Exposición	Resultados principales	Resumen
Zhang et al ⁶⁷ (NIH=6)	Depresión clínica o síntomas depresivos	3	Alto consumo de carne	RR=1,13 IC 95%: 1,03-1,24, I ² =19,4%	Revisión de calidad aceptable que muestra que los que tienen niveles más altos de consumo de carne tienen mayor riesgo de depresión. Sin embargo, hubo un pequeño número de estudios en el análisis agrupado, que combinó odds ratios de comparaciones “nunca vs. ocasionalmente” de consumo de carne con estudios de “altos vs. bajos” niveles de consumo de carne. Un análisis más grande de subgrupos en otra revisión no encontró asociaciones entre carne y depresión ⁶⁰
Li et al ⁶⁶ (NIH=6)	Depresión clínica o síntomas depresivos	3	Considerable ingesta de zinc dietético	RR=0,73 IC 95%: 0,6-0,9, I ² =0,00%	Revisión de calidad aceptable que indica una asociación inversa entre ingesta dietética de zinc y futuro riesgo de depresión. Sin embargo, el número de estudios prospectivos que determinaron esta asociación fue bajo, y tampoco efectuaron controles de otros factores dietéticos
Grosso et al ⁶⁵ (NIH=4)	Depresión clínica o síntomas depresivos	7	Consumo dietético de n-3 PUFA	RR=0,85 IC 95%: 0,73-1,00, I ² =19%	Revisión de calidad aceptable que respalda la hipótesis de que los PUFA dietéticos pueden disminuir el riesgo de depresión. La ingesta de pescado también se relacionó con un menor riesgo de depresión, que fue consistente con un posterior análisis más grande ⁶⁰
		4	Consumo dietético de EPA + DHA	RR=0,74 IC 95%: 0,61-0,89, I ² =0,00%	

n, número de comparaciones; OR, odds ratio; RR, cociente de riesgos; HR, cociente de riesgo; NIH, calidad del estudio evaluada por la Herramienta de Evaluación de Calidad para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis del National Institutes of Health (buena: 7-8; aceptable: 4-6; deficiente: 0-3); NA, no disponible; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; PUFA, ácidos grasos poliinsaturados; EPA, ácido eicosapentaenoico; DHA, ácido docosahexaenoico.

carne, sodio; positivos: frutas, verduras, legumbres, frutos secos, granos integrales, productos lácteos bajos en grasa). El AHEI incluye 11 componentes (verduras, fruta, frutos secos y proteína de soja, cociente de carne blanca a roja, fibra de cereal, grasas trans, cociente de grasas poliinsaturadas a saturadas, duración del consumo de multivitamínicos, y alcohol).

Un metaanálisis posterior pero más pequeño de tres series de datos armonizados, controlando los síntomas depresivos al inicio del estudio, encontró un riesgo significativamente reducido de síntomas depresivos entre aquellos con una puntuación alta en la dieta mediterránea (OR=0,88, IC 95%: 0,80-0,96, I²=15,4%) o puntuación DASH (OR=0,90, IC 95%: 0,84-0,97, I²=0%), con escasa o nula heterogeneidad⁶². Las asociaciones prospectivas con AHEI no fueron significativas⁶².

También se observó que un Índice Inflamatorio Dietético más bajo (índice que cuantifica el potencial inflamatorio de una dieta basada en hasta 45 parámetros alimentarios) se asociaba con una reducción del riesgo de depresión (n=7, N=32.908, OR=0,76, IC 95%: 0,63-0,92, I²=53,3%)⁶¹. Confirmando esto, un metaanálisis diferente en que se analizó la dirección opuesta del efecto demostró que individuos con dietas proinflamatorias al inicio del estudio tenían significativamente más riesgo de depresión, con baja heterogeneidad entre los estudios (n=10, N=77.420, OR=1,31, IC 95%: 1,2-1,44, I²=5,1%), con un riesgo igualmente considerable observado en estudios que utilizaron periodos de seguimiento de >10 años o <10 años⁶³.

Sin embargo, cabe destacar que los resultados de los metaanálisis anteriores se basaron principalmente en síntomas de depresión autonotificados. Los análisis de subgrupos pequeños de los estudios que utilizaron el diagnóstico clínico de depresión como resultado no mostraron asociaciones significativas con los patrones dietéticos⁶⁰.

Los datos elegibles sobre diversos aspectos dietéticos individuales se presentaron en siete metaanálisis. El riesgo prospectivo de depresión (incluidos los síntomas de depresión autonotificados) fue significativamente menor para aquellos con mayor ingesta de verduras (n=7, RR=0,86, IC 95%: 0,75-0,98, I²=68,1%)⁶⁴, zinc en la dieta (n=3, RR=0,73, IC 95%: 0,6-0,9, I²=0%)⁶⁶, pescado (n=16,

RR=0,86, IC 95%: 0,78-0,95, I²=68,4%)⁶⁰, y ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) en la dieta (n=4, RR=0,74, IC 95%: 0,61-0,89, I²=0%)⁶⁵, mientras que las asociaciones con ácidos grasos omega-3 dietéticos también se acercaron a la significación (n=7, RR=0,85, IC 95%: 0,73-1,00, I²=19%)⁶⁵.

El riesgo prospectivo de depresión fue significativamente mayor para aquellos con mayor consumo de bebidas azucaradas (n=4, RR=1,30, IC 95%: 1,19-1,41, I²=0%)⁶⁸. Aunque la mayor ingesta de fruta se asoció prospectivamente con una reducción del riesgo (n=6, RR=0,83, IC 95%: 0,71-0,98, I²=84,5%)⁶⁴ y el consumo de carne se asoció con aumento del riesgo (n=3, RR=1,13, IC 95%: 1,03-1,24, I²=19,4%)⁶⁷ para la depresión en metaanálisis enfocados específicamente en estos alimentos, los análisis de subgrupos en un metaanálisis más amplio no mostraron asociaciones significativas para la depresión con la ingesta de fruta o carne⁶⁰.

Se observaron asociaciones prospectivas no significativas con depresión para el índice glucémico dietético (n=2, HR=1,05, IC 95%: 0,76-1,44, I²=86,1%)⁶⁹, legumbres/leguminosas (n=4, OR=0,93, IC 95%: 0,79-1,10, I²=43,1%)⁶⁰ y frutos secos/semillas/soja (n=2, OR=0,92, IC 95%: 0,84-1,02, I²=0,1%)⁶⁰. También debe tenerse en cuenta que la fuerza de los hallazgos para los aspectos dietéticos individuales se reduce por los altos niveles de heterogeneidad, las comparaciones limitadas en los metaanálisis, la falta de resultados de diagnóstico clínico, y el control inadecuado con respecto a cómo los componentes dietéticos individuales se relacionan con otros factores dietéticos.

El único estudio de MR elegible que examinó las relaciones causales entre dieta y aparición de enfermedad mental fue el análisis antes mencionado de Choi et al³⁴, que también examinó múltiples factores de la dieta, como ingesta de sal, ingesta de cordero, patrones dietéticos inconsistentes, uso de suplementos multivitamínicos, ingesta de té e ingesta de cereales. No hubo evidencia firme de que alguno de estos factores influyera en el riesgo de desarrollar depresión, aparte de un efecto inesperado del uso de suplementos multivitamínicos sobre el aumento del riesgo (OR=1,28, IC 95%: 1,11-1,47, p=0,0006), que sin embargo fue no es consistente en todos los métodos de sensibilidad (Tabla 6).

Tabla 6 Relaciones causales de dieta y trastornos mentales en estudios de aleatorización Mendeliana

	Resultado	Muestra	Exposición	Resultados principales	Resumen
Choi et al ³⁴	Depresión mayor	N=431.394 de GWAS de Wray et al ³⁵	Suplementos polivitamínicos, ingesta de té, ingesta de sal, ingesta de cordero, dieta inconsistente, ingesta de cereales, suplementos de vitamina B	Polivitamínicos: OR=1,28, IC 95%: 1,11-1,47, p=0,0006 Ingesta de té: OR=0,95, IC 95%: 0,91-0,99, p=0,02 Ingesta de sal: OR=1,10, IC 95%: 1,01-1,19, p=0,03 Ingesta de cordero: OR=1,17, IC 95%: 0,95-1,44, p=0,14 Dieta inconsistente: OR=1,15, IC 95%: 0,87-1,53, p=0,34 Ingesta de cereales: OR=0,98, IC 95%: 0,94-1,02, p=0,42 Vitamina B: OR=1,002, IC 95%: 0,95-1,05, p=0,93	Hubo evidencia que sugiere que la ingesta de polivitaminas aumentó de manera causal el riesgo de depresión mayor en el seguimiento. Este resultado sobrevivió a la corrección de Bonferroni para tests múltiples. También hubo evidencia nominal de que la ingesta de sal es un factor causal de la depresión (no significativa después de la corrección para tests múltiples). El único factor relacionado con la dieta indicado como reductor causal del riesgo de depresión fue la ingestión de té. Sin embargo, esta asociación no fue significativa después de la corrección para tests múltiples

OR, odds ratio; GWAS, estudio de asociación del genoma completo.

Ningún metaanálisis prospectivo o estudios de MR examinaron las relaciones entre ingesta de nutrientes en la dieta y riesgo de trastornos mentales, con excepción de la depresión.

Patrones de sueño y riesgo de trastornos mentales

Un metaanálisis que agrupa todas las “alteraciones del sueño” (incluido el insomnio, dificultades para dormir y mala calidad del sueño en general) encontró que aumentaron significativamente el riesgo prospectivo de depresión clínica o síntomas de depresión significativos (n=11, N=16.108, RR=1,92, IC 95%: 1,60-2,30, I²=10,2%), con un riesgo aún mayor después de trastornos “persistentes” del sueño (n=4, N=3.602, RR=3,90, IC 95%: 2,77-5,48, I²=27,1%)⁷⁰. Hubo escasa heterogeneidad entre los estudios.

Más allá de las alteraciones generalizadas del sueño, un metaanálisis prospectivo a gran escala con datos de 172.007 individuos en 34 exámenes de “insomnio” (identificado principalmente por síntomas nocturnos) mostró que este aumentaba significativamente el riesgo de depresión futura (RR=2,27, IC 95%: 1,89-2,71, I²=92,6%)⁷². Sin embargo, hubo una alta heterogeneidad y muchos estudios fueron de corta duración (<12 meses). No obstante, un metaanálisis posterior que evaluó los resultados psiquiátricos del insomnio basándose en estudios con un mínimo de 12 meses de seguimiento, encontró de manera similar un mayor riesgo en el análisis agrupado para todos los trastornos psiquiátricos (n=19, N=133.967, OR=2,60, IC 95%: 1,70-3,97, I²=96,2%), así como relaciones estadísticamente significativas en todos los trastornos individuales examinados, tales como depresión (n=10, OR=2,83, IC 95%: 1,55-5,17, I²=93,67%), ansiedad (n=6, OR=3,23, IC 95%: 1,52-6,85, I²=96,37%) y trastornos psicóticos (n=1 solamente, datos no mostrados)⁷³.

Con respecto a la duración del sueño, las personas con una duración media diaria del sueño tanto corta (valor de referencia medio: ≤6 horas) como larga (valor de referencia medio: ≥8 horas) tenían un riesgo significativamente mayor de depresión durante el seguimiento promedio de 7,9 años, sin heterogeneidad entre los estudios (sueño corto: n=7, N=25.271, RR=1,31, IC 95%: 1,04-1,64; sueño largo: n=5, N=23.663, RR=1,42, IC 95%: 1,04-1,92)⁷⁴. Otro metaanálisis también indicó que la duración corta del sueño aumentaba el riesgo prospectivo de TDAH (n=3, N=2.386, RR=2,61, IC 95%: 1,36-5,00, I²=83,0%)⁷⁵, aunque el bajo número

de estudios y la falta de control de los síntomas iniciales de TDAH disminuyen la confianza en los hallazgos (Tabla 7).

Tres estudios de MR evaluaron el papel causal de las variables relacionadas con el sueño en el riesgo de enfermedad mental. Dos de ellos procedían de los estudios de MR de dos muestras de actividad física antes mencionados, que también midieron el tiempo de sueño utilizando parámetros autonotificados³⁴ y objetivos³⁹. No hubo evidencia de asociaciones causales entre las horas de sueño y depresión, esquizofrenia o trastorno bipolar. Sin embargo, es necesario señalar que la MR solo puede evaluar efectos lineales, mientras que los metaanálisis prospectivos indican relaciones no lineales entre la duración del sueño y la enfermedad mental⁷⁴.

En lo que respecta a los trastornos del sueño, un estudio de MR de dos muestras encontró evidencia de que las dificultades autonotificadas para conciliar el sueño o permanecer dormido aumentan el riesgo de trastorno bipolar (OR=1,79, IC 95%: 1,40-2,29, p<0,001), un efecto que fue consistente a través de múltiples métodos de sensibilidad para evaluar la pleiotropía, mientras que no se encontró evidencia para depresión, TDAH o esquizofrenia⁷⁶. Sin embargo, el estudio de Choi et al³⁴ sí encontró evidencia de siestas diurnas inadvertidas autonotificadas como un factor de riesgo para la aparición de depresión (OR=1,34, IC 95%: 1,17-1,53, p=0,00002), consistente con los sólidos métodos de sensibilidad para evaluar la pleiotropía (Tabla 8).

Intervenciones sobre el estilo de vida en el tratamiento de los trastornos mentales

Eficacia de las intervenciones de actividad física para los trastornos mentales

Una meta-revisión reciente proporcionó información suficiente sobre la eficacia de la actividad física para el tratamiento de trastornos psiquiátricos elegibles, al reunir datos de 16 metaanálisis de ECA⁷⁷. El trastorno más ampliamente evaluado fue la depresión mayor; con cuatro metaanálisis en muestras de adultos que encontraron efectos positivos significativos de las intervenciones de ejercicio en comparación con varias condiciones de control, incluyendo lista de espera y tratamiento habitual, intervenciones de control de flexibilidad, estiramiento/relajación y meditación, y pastillas de placebo.

Tabla 7 Sueño y riesgo prospectivo de trastornos mentales en metaanálisis

	Resultado	n	Exposición	Resultados principales	Resumen
Bao et al ⁷⁰ (NIH=5)	Depresión clínica o síntomas depresivos	11	Trastornos del sueño	RR=1,92 IC 95%: 1,60-2,30 I ² =10,2%	Revisión de calidad aceptable que mostró que individuos con “trastornos del sueño” (incluido insomnio, dificultades para dormir y calidad de sueño pobre en general) tienen un riesgo significativamente acentuado de desarrollar depresión, con baja heterogeneidad entre estudios. Los análisis de sensibilidad encontraron asociaciones entre depresión y trastornos del sueño aplicadas tanto a trastornos depresivos mayores como a síntomas depresivos
		4	Trastornos persistentes del sueño	RR=3,90 IC 95%: 2,77-5,48 I ² =27,1%	
Zhai et al ⁷⁴ (NIH=6)	Depresión clínica o síntomas depresivos	7	Duración breve del sueño	RR=1,31 IC 95%: 1,04-1,64 I ² =0%	Revisión de calidad aceptable que indica que las duraciones promedio del sueño más cortas y más prolongadas se asocian por igual con un aumento significativo del riesgo de depresión en adultos, sin indicios de heterogeneidad influyendo en los hallazgos
		5	Duración prolongada del sueño	RR=1,42 IC 95%: 1,04-1,92 I ² =0%	
Lee et al ⁷⁵ (NIH=8)	TDAH o síntomas de TDAH clínicamente significativos	3	Duración breve del sueño	RR=2,61 IC 95%: 1,36-5,00 I ² =83,0%	Revisión de buena calidad que mostró que la duración corta del sueño se asocia con un aumento significativo del riesgo de TDAH en el curso del tiempo, en niños y adultos. Sin embargo, fue bajo el número de estudios/participantes totales y hubo heterogeneidad significativa entre los estudios prospectivos
Li et al ⁷² (NIH=7)	Depresión clínica o síntomas depresivos	34	Insomnio (síntomas nocturnos)	RR=2,27 IC 95%: 1,89-2,71 I ² =92,6%	Revisión de buena calidad que muestra que el insomnio (aunque se identifica principalmente por los síntomas nocturnos) aumenta significativamente el riesgo de depresión, aunque con alta heterogeneidad entre los estudios. Hubo cierto indicio de sesgo de publicación, pero el ajuste con respecto a esto no modificó los hallazgos globales
Hertenstein et al ⁷³ (NIH=7)	Todos los trastornos psiquiátricos	19	Trastornos que cursan con insomnio	OR=2,60 IC 95%: 1,70-3,97 I ² =96,2%	Revisión de buena calidad de estudios con un mínimo de 12 meses de seguimiento en que se informa que en individuos con insomnio (incluyendo presencia de síntomas diurnos y nocturnos) aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos. Los análisis de subgrupos mostraron que el insomnio aumentaba el riesgo de depresión o de trastornos de ansiedad hasta tres veces, mientras que los efectos sobre el riesgo de psicosis fueron más débiles (n=1 solamente, no se muestran los datos). Hubo un grado considerable de heterogeneidad entre los estudios, y el sesgo de publicación puede haber influido en las estimaciones del efecto
	Depresión clínica o síntomas depresivos	10		OR=2,83 IC 95%: 1,55-5,17 I ² =93,67%	
	Trastornos de ansiedad	6		OR=3,23 IC 95%: 1,52-6,85 I ² =96,37%	

n, número de comparaciones; OR, odds ratio; RR, cociente de riesgos; NIH, calidad del estudio evaluada por la Herramienta de Evaluación de Calidad para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis del National Institutes of Health (buena: 7-8; aceptable: 4-6; deficiente: 0-3); TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

El más extenso y reciente fue un metaanálisis que mostró beneficios moderadamente considerables del ejercicio en 35 ECA de adultos con trastornos depresivos (SMD=-0,66, IC 95%: -0,86 a -0,46, I²=81%). Sin embargo, solo se observaron beneficios pequeños, no significativos, en cuatro estudios considerados de “alta calidad” y que compararon el ejercicio con otras condiciones de control activo (SMD=-0,11, IC 95%: -0,41 a 0,18, I²=62%).

Dentro de la meta-revisión, dos metaanálisis de ECA evaluaron el ejercicio en jóvenes con trastornos depresivos, y ambos encontraron efectos significativos. El más reciente observó un beneficio positivo considerable del ejercicio en comparación con las condiciones de lista de espera y control de atención (n=4, N=100, SMD=-0,95, IC 95%: -1,37 a -0,53, p<0,001, I²=0%). Solo en dos estudios se evaluó el impacto del ejercicio en personas de edad avanzada con diagnóstico de trastorno depresivo mayor, y no se encontró un efecto significativo (SMD=-1,883, IC 95%: -4,21 a 0,44, p=0,11, I²=93%), aunque el ejercicio redujo significativamente la depresión en adultos de edad avanzada con altos niveles de síntomas de depresión (n=8, N=267, SMD=-0,90, IC 95%: -1,51 a -0,29, p=0,004). Los beneficios cognitivos del ejercicio sobre la depresión mayor se evaluaron en ocho estudios, que no mostraron beneficios generales.

Con respecto al tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados con el estrés, los metaanálisis más recientes revelaron que el ejercicio reducía los síntomas significativamente más que las condiciones de control en los análisis agrupados de ECA en pacientes con trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático y fobia social (n=6, N=262, SMD=-0,581, IC 95%: -1,09 a -0,076, I²=66%), y en personas que recibían tratamiento para la ansiedad en atención primaria (n=4, SMD=-0,32, IC 95%: -0,62 a -0,01). Sin embargo, un metaanálisis anterior encontró evidencia inconsistente de beneficios significativos, y los efectos del ejercicio sobre los trastornos de ansiedad variaron con respecto al tipo de condición de control que se utilizó⁷⁷.

En la esquizofrenia y trastornos psicóticos no afectivos, las intervenciones de actividad física en ocho ECA no redujeron significativamente los síntomas totales. Sin embargo, los ECA de intervenciones con ejercicios que utilizaron por lo menos 90 minutos de actividad moderada a intensa por semana redujeron significativamente los síntomas totales (SMD=-0,72, IC 95%: -1,14 a -0,29), síntomas positivos (SMD=-0,54, IC 95%: -0,95 a -0,13) y síntomas negativos (SMD=-0,44, IC 95%: -0,78 a -0,09) más que las condiciones de control⁷⁷. Se observó también que el ejercicio mejora significativamente la cognición global en la esquizofrenia

Tabla 8 Relaciones causales entre sueño y trastornos mentales en estudios de aleatorización Mendeliana

	Resultado	Muestra	Exposición	Resultados principales	Resumen
Gao et al ⁷⁶	TDAH	N=20.183 casos y 35.191 controles del GWAS de Demontis et al ⁵⁹	Síntomas nocturnos de insomnio (15-23 SNP)	OR=1,08, IC 95%: 0,88-1,34, p=0,46	Hubo evidencia que sugería que el insomnio aumenta el riesgo de trastorno bipolar. Se observó la misma tendencia para los métodos más sólidos de análisis de la sensibilidad para la pleiotropía, pero la evidencia fue más débil
	Depresión mayor	N=9.240 casos y 9.519 controles de PGC		OR=0,99, IC 95%: 0,69-1,40, p=0,94	
	Esquizofrenia	N=33.426 casos y 32.541 controles de PGC		OR=1,14, IC 95%: 0,93-1,39, p=0,20	
	Trastorno bipolar	N=20.129 casos y 21.524 controles de PGC		OR=1,79, IC 95%: 1,40-2,29, p<0,001	
Choi et al ³⁴	Depresión	N=431.394 del GWAS de Wray et al ³⁵	Siesta diurna Horas de sueño	Siesta diurna: OR=1,34, IC 95%: 1,17-1,53, p=0,00002 Horas de sueño: OR=1,04, IC 95%: 0,93-1,15, p=0,49	Hubo evidencia sólida de un efecto de siestas diurnas como riesgo de factor para la depresión, y esto fue consistente en los análisis de sensibilidad y persistió tras la corrección para tests múltiples. No hubo evidencia clara de un efecto de las horas de sueño sobre el riesgo de depresión
Sun et al ³⁹	Trastorno bipolar	N=20.352 casos y 31.358 controles del GWAS de Stahl et al ⁴⁰	Tiempo de sueño medido con dispositivo (14 SNP)	OR=1,05, IC 95%: 0,77-1,39, p=0,72	No hubo evidencia clara de un efecto del sueño medido objetivamente sobre el trastorno bipolar o la esquizofrenia
	Esquizofrenia	N=33.426 casos y 32.541 controles del GWAS de Ruderfer et al ⁴¹		OR=1,13, IC 95%: 0,95-1,75, p=0,10	

OR, odds ratio; GWAS, estudio de asociación del genoma completo; SNP, polimorfismo de un solo nucleótido; PGC, Consorcio de Genómica Psiquiátrica; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

(n=7, SMD=0,412, IC 95%: 0,19-0,64). Metaanálisis previos que evaluaron los efectos del ejercicio aeróbico sobre los síntomas comórbidos de depresión y ansiedad en poblaciones con esquizofrenia no mostraron efectos significativos.

Los efectos del ejercicio en el trastorno bipolar no se han investigado en ningún metaanálisis de ECA. Un metaanálisis de ECA en niños con TDAH mostró efectos estadísticamente significativos moderadamente considerables del ejercicio aeróbico para varios resultados, como atención, hiperactividad, impulsividad, ansiedad y funciones ejecutivas⁷⁷.

Eficacia de las intervenciones para dejar de fumar en los trastornos mentales

En ningún metaanálisis elegible de ECA se ha encontrado el impacto de las intervenciones no farmacológicas para el tabaquismo sobre los síntomas psiquiátricos en poblaciones con trastornos mentales.

Eficacia de las intervenciones dietéticas en los trastornos mentales

Una meta-revisión elegible examinó las intervenciones dietéticas en el tratamiento de un trastorno mental, específicamente los efectos de las dietas de exclusión de alimentos en niños con TDAH⁷⁸. Se incluyeron cuatro metaanálisis relevantes, dos sobre “eliminación de colorantes alimentarios artificiales (AFC)” (es decir, eliminar todos los alimentos de la dieta que contienen AFC), y dos sobre “dietas con pocos alimentos” (es decir, eliminar muchos alimentos potencialmente desencadenantes de síntomas, para incluir solo una selección limitada de alimentos naturales en la dieta).

Los resultados de metaanálisis de estudios controlados con placebo indicaron una tendencia no significativa hacia la mejora de síntomas de TDAH con la eliminación de AFC, en múltiples parámetros evaluados por los padres (n=11, SMD=0,21, IC 95%: -0,02 a 0,43, I²=68%, p=0,07), sin efectos sobre las variables evaluadas por los maestros (n=6, SMD=0,08, IC 95%: -0,07 a 0,24, I²=0%) y los parámetros evaluados por observación (n=4, SMD=0,11, IC 95%: -0,13 a 0,34, I²=12%)⁷⁸.

Las dietas con pocos alimentos tenían efectos positivos significativos sobre los síntomas de TDAH. Los metaanálisis recalculados mostraron magnitudes de efecto moderadamente considerables de síntomas de TDAH⁷⁸ en los ECA de dietas con pocos alimentos sobre cualquier parámetro medido por el evaluador (n=5, SMD=0,75, IC 95%: 0,31-1,19, I²=58,6%) y parámetros observados por padres o en salas de observación (n=5, SMD=0,78, IC 95%: 0,42-1,14, I²=48,5%). Las dietas con pocos alimentos se describieron en general como “cordero, pollo, patatas, arroz, plátano, manzana y coles”, aunque señalando que esto podría adaptarse a las preferencias del niño/padres, manteniendo el concepto básico de “pocos alimentos”, evitando alimentos con edulcorantes artificiales o muy refinados que pudieran provocar una respuesta sintomática.

No se identificaron metaanálisis elegibles de intervenciones dietéticas en el tratamiento de otros trastornos mentales.

Eficacia de las intervenciones del sueño para los trastornos mentales

La eficacia de las intervenciones del sueño en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos se investigó en dos metaanálisis independientes. En un análisis agrupado de siete ECA en una muestra psiquiátrica mixta con ansiedad, depresión o trastorno de estrés postraumático, las intervenciones no farmacológicas del sueño

—predominantemente basadas en la terapia cognitivo conductual (TCC)— produjeron una reducción grande y significativa de los síntomas depresivos en comparación con las condiciones de control (NIH=6, SMD=0,81, IC 95%: 0,49-1,13, $I^2=27\%$)⁷⁹. Aunque la heterogeneidad fue baja, hubo indicios de sesgo de publicación, observándose efectos mayores en estudios más pequeños en el metaanálisis⁷⁹. También se observaron reducciones significativas de gran magnitud en los síntomas depresivos con la presión aérea positiva continua en personas con depresión y apnea obstructiva del sueño comórbida (NIH=6, SMD=2,00 IC 95%: 1,39-2,62, $I^2=12\%$)⁸⁰, pero se incluyeron datos de solo dos ECA en muestras psiquiátricas, y por tanto no se pueden extraer conclusiones firmes.

DISCUSIÓN

Esta meta-revisión proporciona una evaluación sistemática y exhaustiva de la evidencia actual sobre el papel de los “factores de estilo de vida” modificables clave de actividad física, tabaquismo, dieta y sueño, en la prevención y tratamiento de los trastornos mentales.

Con base en los estudios publicados hasta el momento, la actividad física surge como el factor de estilo de vida más ampliamente investigado. Existe evidencia sustancial de múltiples metaanálisis de datos longitudinales y estudios de MR que indican que la actividad física tiene un papel protector en la reducción del riesgo de ciertos trastornos mentales. Además, aunque se necesita una mayor replicación en ECA de alta calidad, los metaanálisis de ECA han mostrado que las intervenciones con ejercicios pueden proporcionar un tratamiento complementario eficaz para la depresión, ansiedad y trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos y TDAH.

En las guías de salud pública, se recomiendan 150 minutos de actividad moderada o 75 minutos de actividad vigorosa por semana (o una combinación de estas) para reducir el riesgo de diversas afecciones de salud en adultos^{13,14}. Sin embargo, es importante tener en cuenta que, a diferencia de las enfermedades físicas crónicas, la mayoría de los trastornos mentales surgen inicialmente en personas jóvenes^{6,82}. Es poco probable que el simple hecho de aconsejar a los jóvenes que sean más activos tenga un impacto sustancial en el cambio de comportamiento. En cambio, darse cuenta del papel protector de la actividad física probablemente requerirá la integración sistémica de la evidencia aquí presentada en la modificación del entorno junto a iniciativas de promoción de la salud mental y física para los jóvenes⁸³, que pueden ser implementadas de manera factible en entornos escolares⁸⁴ y como parte de estrategias intersectoriales de salud pública. Para el tratamiento de enfermedades mentales diagnosticadas, se recomiendan intervenciones de ejercicio supervisado, incorporando actividad de moderada a intensa, e implementadas por profesionales capacitados, sea porque trabajen en los servicios de salud mental o a través de la derivación a programas comunitarios^{9,17}.

Las recomendaciones actuales se refieren en gran medida a la actividad aeróbica y la aptitud cardiorrespiratoria como foco de las intervenciones de ejercicio, ya que la mayoría de las investigaciones observacionales e intervencionistas en esta área se han centrado en niveles de actividad física general. Aunque esto está bien respaldado por la literatura (con una creciente evidencia de que la aptitud cardiorrespiratoria en sí reduce el riesgo de trastornos psiquiátricos⁸⁵⁻⁸⁷), debe tenerse en cuenta también que hay cierta evidencia de que el entrenamiento de fuerza y resistencia muscular también protege contra las enfermedades mentales, incluso independiente-

mente de la actividad física general⁸⁸⁻⁹⁰. Además, las intervenciones de entrenamiento de fuerza pueden mejorar significativamente la salud mental^{91,92}, con efectos que pueden persistir por encima de los del ejercicio aeróbico solo⁹³. En consecuencia, la investigación y las directrices futuras sobre la actividad física deberían permitir una mayor consideración de la eficacia y la viabilidad de las intervenciones de entrenamiento de resistencia, tanto en la prevención como en el tratamiento de las enfermedades mentales.

Existe una evidencia significativa de que la falta de sueño es otro factor clave de estilo de vida modificable, con metaanálisis a gran escala que muestra vínculos prospectivos con varios trastornos psiquiátricos y hallazgos de apoyo de estudios de MR que sugieren un papel causal en el trastorno bipolar. Junto a esto, se ha constatado que las alteraciones del sueño aumentan significativamente el riesgo de comportamiento suicida en personas que padecen enfermedades mentales⁷¹.

Por otra parte, los metaanálisis de ECA también respaldan la eficacia de las intervenciones del sueño para reducir los síntomas de depresión. Cabe destacar que, si bien muchos estudios han demostrado el alivio de síntomas depresivos subclínicos después de intervenciones en el sueño, la evidencia disponible sugiere que se observan efectos aún mayores de las terapias de sueño sobre la depresión en personas con enfermedades mentales^{79-81,94}. Asimismo, un ECA reciente indicó que la falta de sueño desempeña un papel en los trastornos mentales graves al demostrar que la TCC para el insomnio (TCCI) reduce significativamente la gravedad de las alucinaciones y la paranoia en jóvenes que experimentan síntomas de psicosis⁹⁵.

En general, la falta de sueño parece desempeñar un papel importante en la aparición y agravamiento de las enfermedades mentales, y la TCCI puede representar una opción no farmacológica atractiva (que también puede administrarse de manera digital) para mejorar el sueño y otros aspectos de la salud mental⁹⁴⁻⁹⁶. Establecer la viabilidad y eficacia de la TCCI en personas con trastornos psicóticos es una prioridad para la investigación futura.

La evidencia de que el tabaquismo es un factor de riesgo significativo y modificable para diversos trastornos psiquiátricos es cada vez más sólida. Si bien los primeros estudios de MR mostraron efectos inconsistentes, los estudios de GWAS más recientes han mejorado el poder estadístico para proporcionar fuertes indicaciones de que el tabaquismo es un factor causal en la aparición de depresión mayor, trastorno bipolar y esquizofrenia. Estos hallazgos están en línea con múltiples metaanálisis que muestran que fumar está asociado con un mayor riesgo prospectivo de trastornos mentales, edad de inicio más temprana y resultados adversos en las personas que padecen enfermedades mentales^{53,54}.

En conjunto, estos hallazgos proporcionan evidencia adicional para que los organismos de salud pública justifiquen las iniciativas de control del tabaco que puedan llegar de manera efectiva a los grupos vulnerables, desfavorecidos o marginados. De hecho, las personas con enfermedades mentales hasta ahora no se han beneficiado claramente de las recientes reducciones en las tasas de tabaquismo observadas en la población general de las sociedades occidentales⁹⁷.

Aunque no identificamos ningún metaanálisis de ECA que indique que el cese del tabaquismo reduce los síntomas de los trastornos psiquiátricos, un conjunto consistente de investigaciones muestra que dejar de fumar no causa deterioro en la salud mental en personas con enfermedades mentales (una premisa que a veces puede ser una barrera hacia la implementación en entornos clínicos)⁹⁸, y de hecho parece mejorar el bienestar psicológico⁹⁹,

incluso en aquellos con enfermedades mentales. Por otra parte, ya se reconoce la necesidad decisiva de tales intervenciones en entornos de atención a la salud mental sobre la base de los riesgos para la salud física, ya que el tabaquismo es una de las principales causas de mortalidad prematura de los 15 a los 30 años asociada con enfermedad mental grave¹⁰⁰. Por último, el papel del consumo de tabaco, como causa de trastornos psiquiátricos y fuente de desigualdades en salud, justifica una mayor investigación sobre los beneficios potenciales de las estrategias para la reducción de daños, como los cigarrillos electrónicos.

Están menos claros los efectos causales de la dieta sobre las enfermedades mentales frecuentes y graves. Varios metaanálisis han demostrado que los patrones dietéticos saludables se asocian con una reducción significativa del riesgo de síntomas depresivos. Sin embargo, no se establecieron vínculos prospectivos con la depresión diagnosticada u otros trastornos mentales. Tampoco se contó con evidencia de MR que respalde el papel causal de los patrones dietéticos en la aparición de cualquier enfermedad mental.

Además, un ECA reciente de cuatro brazos analizó las intervenciones basadas en la nutrición para la prevención de episodios depresivos en 1.025 participantes con síntomas depresivos subclínicos, y no mostró beneficios significativos de la intervención en la activación conductual que promueve una alimentación saludable¹⁰¹. Sin embargo, los efectos nulos pueden deberse a un cumplimiento deficiente de la intervención, dadas las mejoras tan marginales en la calidad de la dieta que se han notificado. Curiosamente, el otro brazo “activo” de este ECA proporcionó suplementos diarios de múltiples nutrientes, y observó un empeoramiento significativo de los resultados para los síntomas depresivos en comparación con placebo¹⁰¹. Aunque aparentemente paradójicos, estos hallazgos contradictorios se alinean con los resultados del estudio de MR de Choi et al³⁴, en el que el único factor nutricional alimentario con evidencia de relaciones causales fue el uso de suplementos multivitamínicos relacionados con un mayor riesgo de depresión.

Claramente, se necesita más investigación para establecer cómo la nutrición afecta la salud mental. No obstante, para las personas que padecen una enfermedad mental actual, varios estudios clínicos existentes ya han sugerido que las intervenciones dietéticas pueden utilizarse junto al tratamiento estándar para mejorar los resultados. Junto con la evidencia preliminar para intervenciones dietéticas específicas en el TDAH presentada anteriormente, varios ECA recientes (no capturados en nuestra meta-revisión) han informado mejoras significativas en la depresión clínica con intervenciones de dieta mediterránea, observándose efectos positivos moderadamente considerables¹⁰²⁻¹⁰⁴. Si bien todavía es necesaria una mayor replicación de estos hallazgos para determinar los efectos sobre la salud mental, los altos niveles de factores de riesgo dietéticos y enfermedades cardiometabólicas asociados a enfermedades mentales^{6,105} ya proporcionan una base para considerar los factores dietéticos en la asistencia médica multidisciplinaria para personas con enfermedades mentales¹⁰⁶.

También se requiere más investigación para explorar las vías neurobiológicas a través de las cuales varios factores del estilo de vida impactan en la salud mental, ya que la evidencia mecanicista de los estudios de intervención es actualmente escasa. Un mecanismo biológico potencialmente compartido por el cual múltiples comportamientos adversos para la salud podrían aumentar el riesgo de enfermedad mental es la inflamación, que se ha relacionado con una amplia gama de trastornos psiquiátricos¹¹². Dado que investigaciones anteriores han indicado efectos antiinflamatorios del ejercicio¹¹³, dieta mediterránea¹¹⁴, mejora del sueño¹¹⁵ y cese del

tabaquismo¹¹⁶, esto puede explicar parcialmente los efectos de las intervenciones en el estilo de vida para mejorar la salud mental.

Se encuentran disponibles más conocimientos mecanicistas derivados de estudios que inducen un comportamiento de salud adverso en muestras por lo demás sanas, y luego observan los efectos potencialmente perjudiciales sobre la salud mental. Por ejemplo, algunas pruebas experimentales indican que la administración de comidas “poco saludables” (p. ej., con un alto índice glucémico o grasas saturadas) puede aumentar los síntomas depresivos y los marcadores inflamatorios en sujetos humanos sanos^{69,108,109}. Si bien existe menos evidencia experimental directa sobre el tabaquismo o la falta de sueño, también se ha demostrado que ambos factores tienen efectos proinflamatorios en humanos^{110,111}. Sin embargo, una revisión sistemática reciente encontró que, aunque el cese inducido del ejercicio en adultos previamente activos aumentó significativamente los síntomas depresivos en dos semanas, esto no fue acompañado de incrementos en los marcadores inflamatorios¹⁰⁷, lo que sugiere que otros mecanismos deben explicar estos efectos.

Actualmente, el papel del microbioma intestinal en la salud mental está siendo objeto de considerable interés en la investigación¹¹⁷. Dado que el microbioma parece estar influenciado por el ejercicio¹¹⁸ y la dieta¹¹⁹, esto podría considerarse como otra vía potencial a través de la cual los comportamientos de salud modificables podrían afectar la salud mental. Sin embargo, el conocimiento científico en esta área está todavía en pañales, e incluso aún no se ha establecido la naturaleza de un «microbioma sano»¹²⁰. Por consiguiente, triangular las relaciones causales entre estilo de vida, salud mental y microbioma intestinal, en la actualidad, tiene carácter especulativo, aunque represente un camino muy interesante para futuras investigaciones rigurosas.

Además de estos posibles mecanismos directos, también es importante tener en cuenta cómo las consecuencias posteriores de los comportamientos adversos para la salud pueden vincular factores del estilo de vida con trastornos mentales. Por ejemplo, el ejercicio insuficiente, la mala alimentación, e incluso las alteraciones del sueño pueden ser factores que contribuyan al desarrollo de enfermedades metabólicas y obesidad, que en sí mismas pueden tener un impacto adverso en la salud mental¹²¹⁻¹²³, y se han vinculado con el incremento reciente de enfermedades mentales en personas jóvenes⁷.

Aún no se han determinado por completo las vías biológicas, sociales y psicológicas a través de las cuales, trastornos de salud física como obesidad, diabetes e incluso cardiovasculares, afectan la salud mental. No obstante, el campo emergente de la “psiquiatría del estilo de vida” no debe descuidar el conjunto de pruebas en torno a los determinantes sociales y relacionados con la salud del bienestar psicológico previamente establecidos, y su interacción con los factores del estilo de vida^{6,9}, en el desarrollo de iniciativas de prevención y tratamiento de la enfermedad mental.

Asimismo, a medida que avanza el campo, se justifica una mayor consideración del papel de los factores de estilo de vida “más nuevos”. Específicamente, el uso generalizado de tecnologías digitales está siendo objeto de atención reciente por parte del público, investigadores y profesionales clínicos con respecto a la posible influencia en el bienestar psicológico. Un creciente cuerpo de investigación ha identificado múltiples vías a través de las cuales el uso constante de internet puede estar afectando nuestros procesos cognitivos y sociales, junto con la salud mental y el funcionamiento cerebral¹²⁴. Por otra parte, también hay un cuerpo de investigación en rápido crecimiento que analiza el potencial del uso de tecnologías digitales en la prevención y tratamiento

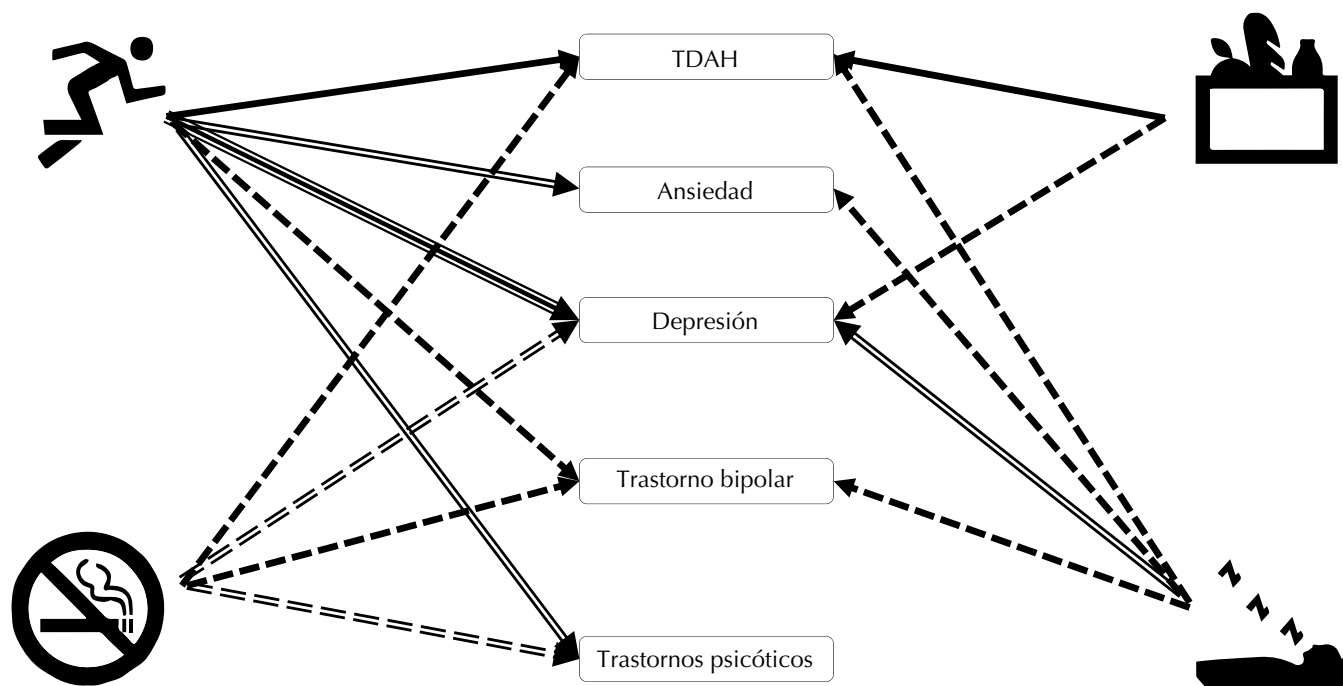


Figura 1 Factores de estilo de vida en la prevención y tratamiento de las enfermedades mentales. La línea discontinua indica evidencia de beneficio protector de metaanálisis prospectivos (P-MA) o estudios de aleatorización Mendeliana (MR). La línea discontinua doble indica evidencia de efectos protectores procedentes de P-MA y MR. La línea continua indica evidencia de eficacia en el tratamiento de las enfermedades mentales procedente de MA de ensayos controlados aleatorios (ECA). La línea continua doble indica evidencia convergente de MR o P-MA con MA de ECA. La línea continua triple indica evidencia convergente de los tres (P-MA + MR + MA de ECA). TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

de enfermedades mentales. Metaanálisis recientes de ECA han demostrado que las intervenciones psicológicas para los trastornos mentales comunes, como ansiedad y depresión, pueden realizarse a distancia a través de aplicaciones para teléfono inteligente¹²⁵, con una base de evidencia más pequeña pero emergente también para los trastornos psicóticos¹²⁶.

Pese a estos recientes incrementos en la cantidad de investigación empírica sobre la interacción entre tecnologías digitales y salud mental, todavía es necesaria más investigación intervencionista y a gran escala para determinar qué tipos y cantidades de uso impactan en la salud mental, y de qué manera esto interactúa con otros factores del estilo de vida, como el sedentarismo y la dieta.

En conclusión, los comportamientos saludables pueden desempeñar un papel importante en la prevención y tratamiento de las enfermedades mentales. Las líneas convergentes de evidencia de apoyo para los roles del ejercicio, el tabaquismo, la dieta y el sueño se resumen en la Figura 1 (con más detalles sobre la calidad y consistencia de la evidencia en las Tablas 1-8). A nivel de salud pública, todavía se requiere más investigación para mejorar la implementación basada en la evidencia de iniciativas de promoción de la salud y para determinar su impacto en el riesgo de enfermedad mental. No obstante, los hallazgos positivos en salud mental de los enfoques de promoción de la salud en niños y adolescentes de todo el sistema^{83,84} refuerzan la afirmación de que abordar de manera eficaz los múltiples factores del estilo de vida en los jóvenes resulta un enfoque prometedor para gestionar las tasas de enfermedad mental en la población^{6,7,83,84}.

En lo que respecta al ámbito clínico, los hallazgos anteriormente presentados se suman a la creciente justificación para la provisión a gran escala de intervenciones de estilo de vida en los servicios de atención primaria y secundaria para personas con trastornos

mentales^{6,9,17,18}. Estos deben captar todos los “principios básicos” de las intervenciones de estilo de vida basadas en la evidencia para las enfermedades mentales, que brevemente pueden resumirse como: a) usar técnicas de cambio de comportamiento con objetivos específicos y medibles en la conducta y autocontrol; b) involucrar al personal dedicado a la “salud física”, como profesionales en aspectos específicos del cambio de comportamiento en materia de salud, proporcionando sesiones supervisadas para los usuarios del servicio; c) capacitar al personal de salud mental sobre la importancia y los objetivos de las intervenciones en el estilo de vida; y d) facilitar el apoyo de asesores para mejorar la aceptación y la adherencia⁹.

Se necesita más investigación para abordar las barreras existentes para la implementación y difusión de intervenciones en el estilo de vida. Por ejemplo, aprovechar el alcance de las tecnologías digitales puede plantear una nueva opción para la implementación a gran escala de estrategias de prevención y tratamiento de enfermedades mentales, basadas en el estilo de vida, lo cual puede ser particularmente útil en entornos de bajos y medianos ingresos, en los que los servicios de asistencia psiquiátrica virtuales no suelen estar disponibles. Sin embargo, también se requiere más investigación sobre cómo determinados aspectos de las tecnologías digitales pueden plantear un nuevo “factor de riesgo de estilo de vida” para la salud mental.

Por último, a medida que avanza el campo, siempre debe tenerse en cuenta que la etiología de los trastornos mentales es, por supuesto, multifactorial, y los casos a menudo ocurrirán (y persistirán) independientemente de los factores del estilo de vida. Por lo tanto, atribuir el trastorno de un individuo a sus comportamientos relacionados con la salud, a menudo sería infundado, estigmatizante e inútil. En cambio, la responsabilidad de actuar

recae en los formuladores de políticas, los organismos de salud pública y los servicios clínicos para abordar adecuadamente los entornos y comportamientos de salud adversos, a fin de reducir los riesgos y mejorar los resultados de los trastornos mentales.

AGRADECIMIENTOS

J. Firth cuenta con el apoyo de una beca UK Research and Innovation Future Leaders Fellowship (MR/T021780/1). S. Rosenbaum está financiado por una beca del Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) (APP1123336). G. Ashdown-Franks está financiado por una beca de doctorado del Canadian Institutes of Health Research (CIHR). B. Stubbs cuenta con el apoyo de una Clinical Lectureship (ICACL-2017-03-001) financiada de manera conjunta por el Health Education England y el National Institute for Health Research (NIHR), y por el NIHR Biomedical Research Centre at South London y Maudsley NHS Foundation Trust. F. Schuch está financiado por la Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES). Las opiniones expresadas en este artículo corresponden a los autores y no necesariamente a las organizaciones financiadoras.

BIBLIOGRAFÍA

- Kessler RC, Demler O, Frank RG et al. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *N Engl J Med* 2005;352:2515-23.
- Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry* 2016;3:171-8.
- Patel V, Saxena S, Lund C et al. The Lancet Commission on global mental health and sustainable development. *Lancet* 2018;392:1553-98.
- Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry* 2018;17:49-60.
- Singla DR, Raviola G, Patel V. Scaling up psychological treatments for common mental disorders: a call to action. *World Psychiatry* 2018;17:226-7.
- Royal College of Psychiatrists. No health without public mental health: the case for action. https://www.rcpsych.ac.uk/pdf/PS04_2010.pdf.
- Patalay P, Gage SH. Changes in millennial adolescent mental health and health-related behaviours over 10 years: a population cohort comparison study. *Int J Epidemiol* 2019;48:1650-64.
- Lianov L, Johnson M. Physician competencies for prescribing lifestyle medicine. *JAMA* 2010;304:202-3.
- Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. *Lancet Psychiatry* 2019;6:675-712.
- Stubbs B, Koyanagi A, Hallgren M et al. Physical activity and anxiety: a perspective from the World Health Survey. *J Affect Disord* 2017;208:545-52.
- Stubbs B, Vancampfort D, Firth J et al. Association between depression and smoking: a global perspective from 48 low-and middle-income countries. *J Psychiatr Res* 2018;103:142-9.
- Vancampfort D, Van Damme T, Stubbs B et al. Sedentary behavior and anxiety-induced sleep disturbance among 181,093 adolescents from 67 countries: a global perspective. *Sleep Med* 2019;58:19-26.
- Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM et al. The physical activity guidelines for Americans. *JAMA* 2018;320:2020-8.
- Department of Health and Social Care. UK Chief Medical Officers' Physical Activity Guidelines. www.gov.uk/government/news/new-physical-activity-guidelines.
- Tremblay MS, Carson V, Chaput J-P et al. Canadian 24-hour movement guidelines for children and youth: an integration of physical activity, sedentary behaviour, and sleep. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016;41:S311-27.
- Australian Department of Health. Australia's Physical Activity and Sedentary Behaviour Guidelines and the Australian 24-Hour Movement Guidelines. www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-pubhlth-strateg-phys-act-guidelines.
- Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M et al. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *Eur Psychiatry* 2018;54:124-44.
- Malhi GS, Bassett D, Boyce P et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49:1087-206.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
- Firth J, Teasdale S, Allot K et al. The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2019;18:308-24.
- Webb AR. Who, what, where and when – influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:17-25.
- Friso S, Choi S-W, Girelli D et al. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:5606-11.
- Murray RM, Quigley H, Quattrone D et al. Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis. *World Psychiatry* 2016;15:195-204.
- Smith GD, Ebrahim S. What can Mendelian randomisation tell us about modifiable behavioural and environmental exposures? *BMJ* 2005;330:1076-9.
- Smith GD, Ebrahim S. Mendelian randomization: prospects, potentials, and limitations. *Int J Epidemiol* 2004;33:30-42.
- Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies. *Hum Mol Genet* 2014;23:R89-98.
- Biddle SJ, Ciacconi S, Thomas G et al. Physical activity and mental health in children and adolescents: an updated review of reviews and an analysis of causality. *Psychol Sport Exerc* 2019;42:146-55.
- Shafiei F, Salari-Moghaddam A, Larijani B et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of depression: a systematic review and updated metaanalysis of observational studies. *Nutr Rev* 2019;77:230-9.
- Schuch FB, Vancampfort D, Firth J et al. Physical activity and incident depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Psychiatry* 2018;175:631-48.
- Wang X, Li Y, Fan H. The associations between screen time-based sedentary behavior and depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2019;19:1524.
- Liu M, Wu L, Yao S. Dose-response association of screen time-based sedentary behaviour in children and adolescents and depression: a meta-analysis of observational studies. *Br J Sports Med* 2016;50:1252-58.
- Zhai L, Zhang Y, Zhang D. Sedentary behaviour and the risk of depression: a meta-analysis. *Br J Sports Med* 2015;49:705-9.
- Choi KW, Chen C-Y, Stein MB et al. Assessment of bidirectional relationships between physical activity and depression among adults: a 2-sample Mendelian randomization study. *JAMA Psychiatry* 2019;76:399-408.
- Choi KW, Stein MB, Nishimi K et al. A two-stage approach to identifying and validating modifiable factors for the prevention of depression. *bioRxiv* 2019:759753.
- Wray NR, Ripke S, Mattheisen M et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet* 2018;50:668-81.
- Schuch FB, Stubbs B, Meyer J et al. Physical activity protects from incident anxiety: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Depress Anxiety* 2019;36:846-58.
- McDowell CP, Dishman RK, Gordon BR et al. Physical activity and anxiety: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Prev Med* 2019;57:545-56.
- Brokmeier L, Firth J, Vancampfort D et al. Does physical activity reduce the risk of psychosis? A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Psychiatry Res* 2020;284:112675.
- Sun H, Gao X, Que X et al. The causal relationships of device-measured physical activity with bipolar disorder and schizophrenia in adults: a 2-sample Mendelian randomization study. *J Affect Disord* 2019;263:598-604.
- Stahl EA, Breen G, Forstner AJ et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet* 2019;51:793-803.
- Ruderfer DM, Ripke S, McQuillan A et al. Genomic dissection of bipolar disorder and schizophrenia, including 28 subphenotypes. *Cell* 2018;173:1705-15.
- Luger TM, Suls J, Vander Weg MW. How robust is the association between smoking and depression in adults? A meta-analysis using linear mixed-effects models. *Addict Behav* 2014;39:1418-29.

43. Chaiton MO, Cohen JE, O'Loughlin J et al. A systematic review of longitudinal studies on the association between depression and smoking in adolescents. *BMC Public Health* 2009;9:356.
44. Han C, Liu Y, Gong X et al. Relationship between secondhand smoke exposure and depressive symptoms: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:8.
45. Chen HL, Cai JY, Zha ML et al. Prenatal smoking and postpartum depression: a meta-analysis. *J Psychosom Obstet Gynecol* 2019;40:97-105.
46. Bjorngaard JH, Gunnell D, Elvestad MB et al. The causal role of smoking in anxiety and depression: a Mendelian randomization analysis of the HUNT study. *Psychol Med* 2013;43:711-9.
47. Wium-Andersen MK, Orsted DD, Nordestgaard BG. Tobacco smoking is causally associated with antipsychotic medication use and schizophrenia, but not with antidepressant medication use or depression. *Int J Epidemiol* 2015;44:566-77.
48. Lewis SJ, Araya R, Smith GD et al. Smoking is associated with, but does not cause, depressed mood in pregnancy – a Mendelian randomization study. *PLoS One* 2011;6:e21689.
49. Taylor AE, Fluharty ME, Bjorngaard JH et al. Investigating the possible causal association of smoking with depression and anxiety using Mendelian randomisation meta-analysis: the CARTA consortium. *BMJ Open* 2014;4:e006141.
50. Ware JJ, van den Bree MB, Munafò MR. Association of the CHRNA5-A3-B4 gene cluster with heaviness of smoking: a meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2011;13:1167-75.
51. Wootton RE, Richmond RC, Stuijzand BG et al. Evidence for causal effects of lifetime smoking on risk for depression and schizophrenia: a Mendelian randomisation study. *Psychol Med* (in press).
52. Hunter A, Murray R, Asher L et al. The effects of tobacco smoking, and prenatal tobacco smoke exposure, on risk of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2020;22:3-10.
53. Gurillo P, Jauhar S, Murray RM et al. Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2015;2:718-25.
54. Sankaranarayanan A, Mancuso S, Wilding H et al. Smoking, suicidality and psychosis: a systematic meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0138147.
55. Gage SH, Jones HJ, Taylor AE et al. Investigating causality in associations between smoking initiation and schizophrenia using Mendelian randomization. *Sci Rep* 2017;7:40653.
56. Vermeulen JM, Wootton RE, Treur JL et al. Smoking and the risk for bipolar disorder: evidence from a bidirectional Mendelian randomisation study. *Br J Psychiatry* (in press).
57. Huang L, Wang Y, Zhang L et al. Maternal smoking and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: a meta-analysis. *Pediatrics* 2018;141:e20172465.
58. Treur J, Demontis D, Davey Smith G et al. Investigating causality between liability to ADHD and substance use, and liability to substance use and ADHD risk, using Mendelian randomization. *Addict Biol* 2020:e12849.
59. Demontis D, Walters RK, Martin J et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet* 2019;51:63-75.
60. Molendijk M, Molero P, Ortuno Sanchez-Pedreno F et al. Diet quality and depression risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Affect Disord* 2018;226:346-54.
61. Lassale C, Batty GD, Baghdaoui A et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry* 2019;24:965-86.
62. Nicolaou M, Colpo M, Vermeulen E et al. Association of a priori dietary patterns with depressive symptoms: a harmonised meta-analysis of observational studies. *Psychol Med* (in press).
63. Tolkien K, Bradburn S, Murgatroyd C. An anti-inflammatory diet as a potential intervention for depressive disorders: a systematic review and metaanalysis. *Clin Nutr* 2019;38:2045-52.
64. Saghaian F, Malmir H, Saneei P et al. Fruit and vegetable consumption and risk of depression: accumulative evidence from an updated systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Br J Nutr* 2018;119:1087-101.
65. Grosso G, Micek A, Marventano S et al. Dietary n-3 PUFA, fish consumption and depression: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Affect Disord* 2016;205:269-81.
66. Li Z, Li B, Song X et al. Dietary zinc and iron intake and risk of depression: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2017;251:41-7.
67. Zhang Y, Yang Y, Xie MS et al. Is meat consumption associated with depression? A meta-analysis of observational studies. *BMC Psychiatry* 2017;17:409.
68. Hu D, Cheng L, Jiang W. Sugar-sweetened beverages consumption and the risk of depression: a meta-analysis of observational studies. *J Affect Disord* 2019;245:348-55.
69. Salari-Moghaddam A, Saneei P, Larijani B et al. Glycemic index, glycemic load, and depression: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2019;73:356-65.
70. Bao YP, Han Y, Ma J et al. Cooccurrence and bidirectional prediction of sleep disturbances and depression in older adults: meta-analysis and systematic review. *Neurosci Biobehav* 2017;75:257-73.
71. Wang X, Cheng S, Xu H. Systematic review and meta-analysis of the relationship between sleep disorders and suicidal behaviour in patients with depression. *BMC Psychiatry* 2019;19:303.
72. Li L, Wu C, Gan Y et al. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry* 2016;16:375.
73. Hertenstein E, Feige B, Gmeiner T et al. Insomnia as a predictor of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2019;43:96-105.
74. Zhai L, Zhang H, Zhang D. Sleep duration and depression among adults: a meta-analysis of prospective studies. *Depress Anxiety* 2015;32:664-70.
75. Lee S-H, Kim H-B, Lee K-W. Association between sleep duration and attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Affect Disord* 2019;256: 62-9.
76. Gao X, Meng LX, Ma KL et al. The bidirectional causal relationships of insomnia with five major psychiatric disorders: a Mendelian randomization study. *Eur Psychiatry* 2019;60:79-85.
77. Ashdown-Franks G, Firth J, Carney R et al. Exercise as medicine for mental and substance use disorders: a meta-review of the benefits for neuropsychiatric and cognitive outcomes. *Sports Med* 2020;50:151-70.
78. Pelsser LM, Frankena K, Toorman J et al. Diet and ADHD, reviewing the evidence: a systematic review of meta-analyses of double-blind placebo-controlled trials evaluating the efficacy of diet interventions on the behavior of children with ADHD. *PLoS One* 2017;12:e0169277.
79. Gee B, Orchard F, Clarke E et al. The effect of non-pharmacological sleep interventions on depression symptoms: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Med Rev* 2019;43:118-28.
80. Povitz M, Bolo CE, Heitman SJ et al. Effect of treatment of obstructive sleep apnea on depressive symptoms: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11:e1001762.
81. Gebara MA, Siripong N, DiNapoli EA et al. Effect of insomnia treatments on depression: a systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety* 2018;35:717-31.
82. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry* 2007;6:168-76.
83. Hoare E, Thorisdóttir IE, Kristjansson AL et al. Lessons from Iceland: developing scalable and sustainable community approaches for the prevention of mental disorders in young Australians. *Mental Health & Prevention* 2019;15:200166.
84. Malakellis M, Hoare E, Sanigorski A et al. School-based systems change for obesity prevention in adolescents: outcomes of the Australian Capital Territory 'It's Your Move!'. *Aust N Z J Public Health* 2017;41:490-6.
85. Kandola A, Ashdown-Franks G, Stubbs B et al. The association between cardiorespiratory fitness and the incidence of common mental health disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2019;257:748-57.
86. Schuch FB, Vancampfort D, Sui X et al. Are lower levels of cardiorespiratory fitness associated with incident depression? A systematic review of prospective cohort studies. *Prev Med* 2016;93:159-65.
87. Tacchi MJ, Heggelund J, Scott J. Predictive validity of objective measures of physical fitness for the new onset of mental disorders in adolescents and young adults. *Early Interv Psychiatry* 2019;13:1310-8.
88. Ortega FB, Silventoinen K, Tynelius P et al. Muscular strength in male adolescents and premature death: cohort study of one million participants. *BMJ* 2012;345:e7279.
89. Gordon BR, McDowell CP, Lyons M et al. Associations between grip strength and generalized anxiety disorder in older adults: results from the Irish longitudinal study on ageing. *J Affect Disord* 2019;255:136-41.
90. Bennie JA, Teychenne MJ, De Cocker K et al. Associations between aerobic and muscle-strengthening exercise with depressive symptom severity among 17,839 US adults. *Prev Med* 2019;121:121-7.
91. Gordon BR, McDowell CP, Hallgren M et al. Association of efficacy of resistance exercise training with depressive symptoms meta-analysis and meta-regression: analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2018;75:566-76.
92. Gordon BR, McDowell CP, Lyons M et al. The effects of resistance exercise training on anxiety: a meta-analysis and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Sports Med* 2017;47:2521-32.
93. Nebiker L, Lichtenstein E, Minghetti A et al. Moderating effects of exercise duration and intensity in neuromuscular vs. endurance exercise interventions

- for the treatment of depression: a meta-analytical review. *Front Psychiatry* 2018;9:305.
94. Ye Y-Y, Chen N-K, Chen J et al. Internet-based cognitive-behavioural therapy for insomnia (ICBT-i): a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2016;6:e010707.
 95. Freeman D, Sheaves B, Goodwin GM et al. The effects of improving sleep on mental health (OASIS): a randomised controlled trial with mediation analysis. *Lancet Psychiatry* 2017;4:749-58.
 96. Krystal AD, Prather AA, Ashbrook LH. The assessment and management of insomnia: an update. *World Psychiatry* 2019;18:337-52.
 97. Prochaska JJ, Das S, Young-Wolff KC. Smoking, mental illness, and public health. *Annu Rev Public Health* 2017;38:165-85.
 98. Peckham E, Brabyn S, Cook L et al. Smoking cessation in severe mental ill health: What works? An updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2017;17:252.
 99. Taylor G, McNeill A, Girling A et al. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g1151.
 100. Gilbody S, Peckham E, Bailey D et al. Smoking cessation for people with severe mental illness (SCIMITAR+): a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2019;6:379-90.
 101. Bot M, Brouwer IA, Roca M et al. Effect of multivitamin supplementation and food-related behavioral activation therapy on prevention of major depressive disorder among overweight or obese adults with subsyndromal depressive symptoms: the MoodFOOD randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:858-68.
 102. Francis HM, Stevenson RJ, Chambers JR et al. A brief diet intervention can reduce symptoms of depression in young adults – A randomised controlled trial. *PLoS One* 2019;14:e0222768.
 103. Jacka FN, O'Neil A, Opie R et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). *BMC Med* 2017;15:23.
 104. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J et al. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: a randomized controlled trial (HELFIMED). *Nutr Neurosci* 2019;22:474-87.
 105. Firth J, Stubbs B, Teasdale SB et al. Diet as a hot topic in psychiatry: a population-scale study of nutritional intake and inflammatory potential in severe mental illness. *World Psychiatry* 2018;17:365-7.
 106. Teasdale S, Firth J. Recommendations for dietetics in mental healthcare. *J Hum Nutr Diet* 2020;33:149-50.
 107. Morgan JA, Olagunju AT, Corrigan F et al. Does ceasing exercise induce depressive symptoms? A systematic review of experimental trials including immunological and neurogenic markers. *J Affect Disord* 2018;234:180-92.
 108. O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving postprandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:249-55.
 109. Kiecolt-Glaser JK, Fagundes CP, Andridge R et al. Depression, daily stressors and inflammatory responses to high-fat meals: when stress overrides healthier food choices. *Mol Psychiatry* 2017;22:476-82.
 110. Krysta K, Krzystanek M, Bratek A et al. Sleep and inflammatory markers in different psychiatric disorders. *J Neural Transm* 2017;124:179-86.
 111. Hamer M, Molloy GJ, de Oliveira C et al. Persistent depressive symptomatology and inflammation: to what extent do health behaviours and weight control mediate this relationship? *Brain Behav Immun* 2009;23:413-8.
 112. Yuan N, Chen Y, Xia Y et al. Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: a cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. *Transl Psychiatry* 2019;9:1-13.
 113. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Rev Immunol* 2011;11:607-15.
 114. Kastorini C-M, Milionis HJ, Esposito K et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1299-313.
 115. Chen H-Y, Cheng I-C, Pan Y-J et al. Cognitive-behavioral therapy for sleep disturbance decreases inflammatory cytokines and oxidative stress in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2011;80:415-22.
 116. Reichert V, Xue X, Bartscherer D et al. A pilot study to examine the effects of smoking cessation on serum markers of inflammation in women at risk for cardiovascular disease. *Chest* 2009;136:212-9.
 117. Dinan TG, Cryan JF. Gut microbiota: a missing link in psychiatry. *World Psychiatry* 2020;19:111-2.
 118. Mailing LJ, Allen JM, Buford TW et al. Exercise and the gut microbiome: a review of the evidence, potential mechanisms, and implications for human health. *Exerc Sport Sci Rev* 2019;47:75-85.
 119. Ghosh T, Rampelli S, Jeffery I. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut* 2020;69:1218-28.
 120. Eisenstein M. The hunt for a healthy microbiome. *Nature* 2020;577:S6.
 121. Wootton RE, Lawn RB, Millard LA et al. Evaluation of the causal effects between subjective wellbeing and cardiometabolic health: Mendelian randomisation study. *BMJ* 2018;362:k3788.
 122. Jebeile H, Gow ML, Baur LA et al. Association of pediatric obesity treatment, including a dietary component, with change in depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics* 2019;173:e192841.
 123. Salvi V, Hajek T. Brain-metabolic crossroads in severe mental disorders. *Front Psychiatry* 2019;10:492.
 124. Firth J, Torous J, Stubbs B et al. The "online brain": how the Internet may be changing our cognition. *World Psychiatry* 2019;18:119-29.
 125. Linardon J, Cuijpers P, Carlbring P et al. The efficacy of app-supported smartphone interventions for mental health problems: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2019;18:325-36.
 126. Bucci S, Lewis S, Ainsworth J et al. Digital interventions in severe mental health problems: lessons from the Actissist development and trial. *World Psychiatry* 2018;17:230-1.

DOI:10.1002/wps.20773

La evolución de los principios nosológicos de Kraepelin

Stephan Heckers¹, Kenneth S. Kendler²

¹Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA; ²Virginia Institute of Psychiatric and Behavioral Genetics, and Department of Psychiatry, Medical College of Virginia/Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA

Emil Kraepelin desarrolló una nueva nosología psiquiátrica en las ocho ediciones de su libro de texto. Obras previas habían explorado su construcción de diagnósticos específicos, como demencia precoz y locura maniaco-depresiva. Aquí proporcionamos una lectura detallada del capítulo introductorio de su libro de texto, que presenta sus principios generales de nosología. Identificamos tres fases: 1) ediciones 1-4, en las que describe principios nosológicos en busca de datos; 2) ediciones 5-7, en las que declara la versión madura de sus principios nosológicos y desarrolla nuevas categorías de enfermedad; 3) edición 8, en la que matiza sus afirmaciones nosológicas y permite una mayor diferenciación de los trastornos psiquiátricos. Proponemos que la nosología de Kraepelin está fundamentada en tres principios. El primero, la psiquiatría, al igual que otras ciencias, se ocupa de fenómenos naturales. El segundo, los estados mentales no pueden reducirse a estados neurales, pero la ciencia avanzará y, en última instancia, revelará cómo la naturaleza crea estados mentales y comportamientos anormales. El tercero, hay una jerarquía de validadores de diagnósticos psiquiátricos, siendo más importante el estudio minucioso de las características clínicas (signos, síntomas y evolución) que los estudios neuropatológicos y etiológicos. Estos tres principios surgieron a lo largo de las ocho ediciones del libro de texto de Kraepelin y se fundamentaron en su propia investigación y en los métodos científicos disponibles. Sus puntos de vista científicos siguen siendo relevantes en la actualidad: han generado y, al mismo tiempo, constreñido nuestra nosología psiquiátrica actual.

Palabras clave: Kraepelin, nosología psiquiátrica, libro de texto de psiquiatría, psicosis, cuadros clínicos, formas de enfermedad, naturalismo científico, clases naturales, validadores.

(Heckers S, Kendler KS. *The evolution of Kraepelin's nosological principles. World Psychiatry* 2020;19:381–388)

Emil Kraepelin (1856-1926) propuso los diagnósticos de demencia precoz y locura maniaco-depresiva para tratar de avanzar en el manejo clínico y el estudio científico de las psicosis. Artículos previos han explorado la historia de estos conceptos diagnósticos¹⁻⁴. Aquí nos centramos en los principios generales de nosología psiquiátrica de Kraepelin, que guiaron su clasificación de los trastornos psiquiátricos. Los principales textos que sirven de fuente son las ocho ediciones de su libro de texto, publicadas entre 1883 y 1913⁵⁻¹⁶.

Los libros de texto cumplían una función importante cuando surgió la psiquiatría como disciplina académica en la segunda mitad del siglo XIX¹⁷⁻¹⁹. En aquellos primeros días de la psiquiatría académica, no estaba claro cuál era la mejor manera de enseñar la asignatura y cómo desarrollar programas de investigación^{17,20}. A nivel pragmático, los libros de texto proporcionaban una fuente de ingresos y facilitaban la enseñanza de la psiquiatría a estudiantes de medicina y médicos asistentes. Lo que es más importante, los libros de texto permitieron a los autores explicar y difundir su perspectiva de la psiquiatría en general, y de la nosología psiquiátrica en particular.

LIBROS DE TEXTO ANTES DE KRAEPELIN

Kraepelin hizo referencia a cinco libros de texto que lo ayudaron a escribir el propio. Tres son menos relevantes aquí: la cuarta edición del libro de texto de Griesinger²¹, publicado póstumamente en 1876; el libro de texto de Emminghaus²², publicado en 1878 cuando era profesor en la escuela de medicina de Kraepelin; y un compendio de Weiss publicado en 1881²³. Otros dos son cruciales para Kraepelin: los libros de texto de Schüle (2ª edición en 1880)²⁴ y de Krafft-Ebing (2ª edición en 1883)²⁵.

H. Schüle (1840-1916) ganó reconocimiento como director de psiquiátrico (rechazó varias ofertas para presidir departamentos de psiquiatría) y como editor de una revista científica. Publicó tres

ediciones de su ampliamente leído libro de texto, conocido por su lenguaje rico y, a veces, intrincado²⁶.

R.F. von Krafft-Ebing (1840-1902), se formó con Schüle, posteriormente dirigió tres departamentos de psiquiatría (Estrasburgo, Graz y Viena), y fue prolífico autor de varios libros, incluidas siete ediciones de su libro de texto de psiquiatría. La última edición fue traducida al inglés²⁷.

Kraepelin reconoció su influencia cuando presentó su propia nosología de los trastornos psiquiátricos: “La secuencia y delimitación que he elegido... sigue en su concepción fundamental los sistemas contruidos por Schüle y v. Krafft-Ebing”^{27,p.239;8,p.244}.

Los tres autores –Schüle, Krafft-Ebing y Kraepelin– incluyen en sus libros de texto un capítulo que resumía sus principios generales de nosología psiquiátrica.

Schüle propuso una nosología psiquiátrica compleja y confusa²⁸. Separó los trastornos psiquiátricos en psíquicos, orgánicos y psíquico-orgánicos. También distinguió las cerebropsicosis (enfermedades cerebrales difusas que siempre afectan al sistema motor) de las psiconeurosis (enfermedades de la mente, que no se acompañan de cambios cerebrales). La nosología resultante fue un híbrido de descripción clínica y especulaciones etiológicas, respaldada por hallazgos neuropatológicos, cuando estaban disponibles.

Krafft-Ebing fue más práctico. Reconoció tres tipos de nosologías (anatómica, etiológica y clínica) y distinguió tres grupos diagnósticos principales: enfermedades sin hallazgos patológicos, enfermedades con hallazgos patológicos y trastornos del neurodesarrollo.

En las primeras tres ediciones de su libro de texto, la introducción de Kraepelin *La Clasificación de la Psicosis* siguió la tradición de Schüle y Krafft-Ebing. En la cuarta edición, amplió el título a *La Nosología de los Trastornos Mentales*. Hemos traducido las ocho ediciones de este capítulo (al que nos referiremos como el “capítulo nosológico”), a fin de estudiar la evolución de sus principios nosológicos (ver Tabla 1 para más detalles). Desde nuestro punto de vista, Kraepelin desarrolló su nosología en tres fases: ediciones 1-4, ediciones 5-7 y edición 8.

FASE 1: EDICIONES 1-4

Primera edición

Kraepelin publicó la primera edición de su libro de texto en 1883, a los 26 años. Había concluido sus estudios en la facultad de medicina en 1878 y su formación psiquiátrica con el anatomista-psiquiatra B. von Gudden (1824-1886) en 1882. En febrero de 1883, aceptó su primer cargo psiquiátrico, como primer ayudante del jefe del departamento P. Flechsig (1847-1929) en Leipzig. Después de menos de cuatro meses, Flechsig despidió a Kraepelin²⁹.

En sus *Memorias*, Kraepelin escribió: “Mi situación en Leipzig era muy incierta. Traté de salir de mis dificultades aceptando el ofrecimiento para escribir un compendio de psiquiatría”^{30,p.25}.

La primera edición del libro de texto de Kraepelin fue de hecho un Compendio, una recopilación concisa, principalmente para estudiantes. Las siguientes tres ediciones fueron un Libro de Texto Breve y las últimas cuatro ediciones se convirtieron en el Libro de Texto. Kraepelin declaró secamente: “No cabe esperar nada nuevo de un compendio; sin embargo, en la medida en que mi propia experiencia sea suficiente, me he esforzado por lograr un grado de independencia en la presentación”^{5,p.VIII}.

El capítulo nosológico del Compendio era breve. En tres páginas, Kraepelin revisó los enfoques anatómico, etiológico y clínico-sintomático de la clasificación psiquiátrica. Consideró que la anatomía patológica y la etiología tenían un valor limitado, y concluyó que las presentaciones clínicas tenían que proporcionar la base de la clasificación preliminar. Su evaluación estaba en línea con la de Krafft-Ebing: “Lo que nos ofrece no son enfermedades, sino simplemente complejos de síntomas”^{5,p.189}.

El Compendio incluía el capítulo *Las ciencias y métodos de apoyo de la investigación psiquiátrica*, que no tuvo continuidad en las ediciones posteriores del libro de texto. Aquí Kraepelin describió, en términos generales, cómo la neuroanatomía y la psicología experimental pueden respaldar el estudio patológico y la caracterización clínica de los trastornos mentales. La influencia de sus dos mentores –el anatomista B. von Gudden y el psicólogo experimental W. Wundt (1832-1920)– es inconfundible. Tres años más tarde, Kraepelin utilizó gran parte de este capítulo para su conferencia inaugural como nuevo catedrático de psiquiatría en la Universidad de Dorpat^{30,31}.

Segunda y tercera ediciones

Las siguientes dos ediciones del libro de texto de Kraepelin aparecieron durante su cátedra en Dorpat (ahora Tartu), Estonia (1886-1890). Escribió en sus *Memorias*: “Me vi forzado a publicar

una segunda edición de mi pequeño libro de texto, que se terminó en 1887; en 1889 siguió una tercera edición. Las circunstancias desfavorables de mi actividad clínica me obligaron a mantenerme en los caminos ya recorridos, sin hacer ningún progreso particular”^{30,p.43}.

Pero esta no es toda la historia. De hecho, el capítulo nosológico en la segunda edición propuso una nueva visión de la psiquiatría: “Si tuviéramos un conocimiento profundo y exhaustivo de todos los detalles en uno de los tres campos, a saber, anatomía patológica, etiología o sintomatología de la locura, cada uno de ellos no solo permitiría una división uniforme y completa de la psicosis, sino que *cada uno de estos tres grupos también –este requisito es la piedra angular de toda investigación científica– coincidiría sustancialmente con los otros dos*”^{6,p.211} (cursivas añadidas).

Esta única oración final captó la esencia de la filosofía de la ciencia de Kraepelin y se mantuvo prácticamente sin cambios en todas las ediciones posteriores. En la tercera edición, profundizó en los “tres campos del conocimiento” y añadió un cuarto grupo: “Los casos de enfermedad que ocurrieron por las mismas causas tendrían que presentar en cada caso los mismos fenómenos y los mismos hallazgos post mortem. De este punto de vista fundamental se desprende que la clasificación clínica de los trastornos mentales tiene que basarse en los tres auxiliares de la clasificación, a los que hay que añadir la experiencia adquirida de la evolución, el resultado y el tratamiento”^{7,p.238}.

Este texto de la segunda y tercera ediciones del libro de texto anticipó un concepto central de la nosología actual: cualquier clasificación es preliminar pero, al final, los validadores convergerán y los trastornos psiquiátricos serán definidos a nivel del cerebro. Cabe destacar que el texto aparezca en una etapa tan temprana de la carrera profesional de Kraepelin, considerando su propia evaluación de las escasas oportunidades para la investigación clínica disponibles para él en Dorpat³². No fue sino hasta que se trasladó a Heidelberg en 1891 que pudo reunir suficiente material clínico para desarrollar y luego respaldar su nueva nosología.

A pesar de la falta de datos disponibles, Kraepelin hizo dos afirmaciones importantes. En primer lugar, los trastornos psiquiátricos en general, y las psicosis en particular, son lo que los filósofos llaman *clases naturales*: reflejan la estructura del mundo natural, y son descubiertos más que inventados^{33,34}. Afirmó que el progreso en la investigación psiquiátrica es posible solo si los validadores convergen en clases naturales. Esto contrasta con la perspectiva de que la psiquiatría debería limitarse al estudio de la mente^{35,36}.

En segundo lugar, los diversos métodos de investigación psiquiátrica se complementan entre sí. Los investigadores pueden comenzar desde puntos de vista muy diferentes, pero sus resultados convergerán.

Tabla 1 El capítulo nosológico en el libro de texto de Kraepelin

Lugar de trabajo de Kraepelin	Leipzig	Dorpat		Heidelberg			Múnich	
Año de publicación	1883	1887	1889	1893	1896	1899	1904	1910
Edición (volumen)	1	2	3	4	5	6(2)	7(2)	8(2)
Die Klassifikation der Psychosen (páginas)	187-189	209-212	235-240					
Die Einteilung der Seelenstörungen (páginas)				239-245	311-320	1-9	1-12	1-19

Las segunda y tercera ediciones utilizaron el término “Classification” en vez de “Klassifikation”. Las cuarta, quinta y sexta ediciones utilizaron la grafía “Eintheilung” en vez de “Einteilung”.

Estas conjeturas fueron objeto de crítica por varios de sus detractores³⁷. Kraepelin ya había anticipado tales críticas de su fuerte naturalismo en la tercera edición de su libro de texto: “Cuanto más se correspondan las formas que se han obtenido de los diferentes puntos de vista, mayor será la certeza de que estos últimos realmente representan trastornos específicos”^{77,p.238}.

Kraepelin reconoció que no todos los trastornos psiquiátricos son iguales. Algunos probablemente tendrán una validez convergente más alta que otros. Esto permite una jerarquía dentro de la nosología psiquiátrica, y la alta validez de convergencia sería lo más cercano al ideal de una clase natural. También significó que su clasificación de psicosis puede incluir diagnósticos con solo una modesta validez convergente.

Pese a sus fuertes afirmaciones filosóficas, Kraepelin fue pragmático al diseñar su esquema de clasificación: “No he construido una clasificación real y me he conformado con simplemente colocar una serie de imágenes clínicas obtenidas empíricamente una junto a la otra”^{76,p.211}.

Existe una tensión considerable entre la visión audaz de Kraepelin por una nueva nosología psiquiátrica y su clasificación tradicional. La primera señal de que esta tensión conducirá a una ruptura se observa en su cuarta edición.

Cuarta edición

En 1891, Kraepelin abandonó Dorpat para convertirse en catedrático de psiquiatría en Heidelberg. La cuarta edición de su libro de texto, publicada en 1893, representó una transición hacia la forma más madura de su nosología psiquiátrica, que logró durante su cátedra en Heidelberg (1891-1903).

Gran parte del capítulo nosológico de la cuarta edición no tiene cambios en relación con las dos ediciones previas. Pero Kraepelin añadió: “Simplemente no existen síntomas patognomónicos en el campo de la locura; en cambio, sólo el cuadro completo de un caso de enfermedad, en su desarrollo desde el principio hasta el final, justifica su inclusión con otras observaciones similares”^{78,p.242}.

Y abogó por un nuevo método de estudios longitudinales minuciosos: “Todo psiquiatra sabe que a veces nos encontramos con casos que, en todos los aspectos, en la forma de aparición, todos los detalles de los síntomas, y en su evolución posterior, presentan una similitud francamente desconcertante entre sí. Tales observaciones constituirán el punto de partida natural en nuestros esfuerzos de clasificación”^{78,p.243}.

Aquí anticipó los cambios significativos de la quinta edición: para el descubrimiento de las clases naturales en psiquiatría, es necesario que las observaciones clínicas lideren el proceso.

FASE 2: EDICIONES 5-7

Quinta edición

El *Prólogo* de la quinta edición del libro de texto, publicado en 1896, anunció un cambio significativo en la nosología de Kraepelin: “En el desarrollo de este libro, la edición actual significa el último paso decisivo desde una perspectiva sintomática a una clínica de la locura. Por tanto, todos los ‘cuadros clínicos’ puros (*Zustandsbilder*) han desaparecido de la nosología”^{79,p.V}.

El cambio a una perspectiva clínica es un cambio de paradigma³⁸ en la nosología de Kraepelin: los *complejos de síntomas*

del Compendio fueron reemplazados por el concepto de enfermedades unitarias³⁹⁻⁴¹.

Kraepelin elaboró la perspectiva clínica en la *Introducción*. En primer lugar, la evolución y el resultado se han convertido en validadores primarios: “Tan pronto como podamos predecir, basándonos en el estado actual de un paciente, el desarrollo posterior más probable de su aflicción, con cierto grado de certeza, se habrá producido el primer paso importante hacia un dominio científico y práctico del cuadro clínico”^{79,p.3}.

En segundo lugar, afirmó una estructura causal para los trastornos psiquiátricos y el papel especial de la observación clínica: “En el curso de la enfermedad mental, las mismas causas también han de tener los mismos efectos en todas partes. Si encontramos, como ocurre con tanta frecuencia, aparentes desviaciones de esta ley, entonces, sin duda, las causas o los efectos no han sido realmente los mismos. Una vez que hayamos logrado procesar el conocimiento clínico hasta tal punto que podamos construir grupos clínicos con causas, síntomas y evoluciones particulares, será tarea nuestra penetrar la esencia de los procesos patológicos individuales”^{79,pp.4-5}.

Finalmente, un nuevo párrafo en el capítulo nosológico resumió su nosología madura: “La primera tarea del médico en el lecho del enfermo es formarse un criterio sobre la evolución posterior de su enfermedad. El valor de cada diagnóstico para la tarea práctica del psiquiatra está, por tanto, básicamente determinado por hasta qué punto en el futuro se pueden hacer determinados pronósticos. La misma causa de la enfermedad generalmente también determinará la misma evolución de la aflicción y, a partir de los síntomas clínicos tenemos que poder interpretar, a grandes rasgos, el futuro destino de nuestros pacientes”^{79,p.315}.

Kraepelin utilizó su nuevo modelo nosológico para hacer cambios significativos en la clasificación de Schüle y Krafft-Ebing. De hecho, con esta edición del libro y en las sucesivas, ya no hacía ninguna referencia. Kraepelin incluso añadió un nuevo subtítulo a las páginas 317 y 319: *Eigene Eintheilung (División propia)*. Hizo tres cambios importantes.

En primer lugar, introdujo una dicotomía etiológica: trastornos mentales adquiridos frente a trastornos mentales debidos a una predisposición patológica. Los primeros son trastornos de un cerebro previamente normal, a menudo con inicio agudo, y causados por venenos exógenos, lesiones cerebrales o trastornos metabólicos; los últimos son trastornos que surgen de manera insidiosa en un cerebro ya anómalo.

En segundo lugar, los trastornos metabólicos están causados por un veneno endógeno, un proceso que llamó autointoxicación, e incluyen trastornos endocrinos, paresia general y procesos de demencia. Kraepelin reconoció que un veneno endógeno solo es “seguro” para el primer grupo, pero consideró que tal etiología es “muy probable” para los otros dos. Los procesos de demencia son una versión precuela de la demencia precoz y ya incluyen tres subtipos: demencia precoz (más tarde denominada hebefrenia), catatonia y demencia paranoide.

En tercer lugar, mientras que la demencia paranoide era parte de los procesos de demencia dentro de los trastornos metabólicos (es decir, un trastorno adquirido), la paranoia (*Verrücktheit*) se clasificó como un trastorno mental constitucional (es decir, debido a una predisposición patológica).

Estos fueron cambios notables en la clasificación de los trastornos psiquiátricos. Kraepelin hizo afirmaciones audaces sobre distintos mecanismos de enfermedad y etiología, en especial sus especulaciones sobre la autointoxicación y la distinción entre

demencia precoz y paranoia. Ahora necesitaba encontrar más evidencia de estudios clínicos que respaldaran su nueva visión nosológica.

Sexta edición

Kraepelin publicó la sexta edición en 1899, apenas tres años después de la anterior. El libro de texto había aumentado de tamaño y ahora se publicaba en dos volúmenes. El capítulo nosológico se mantuvo prácticamente sin cambios. Pero Kraepelin revisó su esquema de clasificación.

En primer lugar, abandonó la dicotomía etiológica de trastornos adquiridos y predispuestos de la quinta edición. En segundo lugar, los trastornos metabólicos se dividieron en trastornos tiroideos y su concepto maduro de la demencia precoz, que ahora incluía los subtipos hebefrénico, catatónico y paranoide. Con esta división, reconoció más claramente las diferentes formas de autointoxicación.

En tercer lugar, Kraepelin introdujo la locura maníaco-depresiva. Junto a la paranoia (*Verrückheit*), definió el nuevo trastorno como “una demencia en la que, en su formación, y cada vez más, destaca una predisposición patológica”^{11,p.7}.

La sexta edición es de crucial importancia para nuestra comprensión de los diagnósticos de demencia precoz y locura maníaco-depresiva, pero no introdujo ningún nuevo principio general a su nosología.

Séptima edición

Kraepelin escribió el *Prólogo* de la séptima edición mientras aún estaba en Heidelberg. Sin embargo, cuando se publicaron los dos volúmenes, en 1903 y 1904, ya era el nuevo catedrático de psiquiatría en Múnich.

El capítulo nosológico aumentó de 9 a 12 páginas, pero no cambió sustancialmente. El nuevo texto añadido incluía una aclaración importante: “En el curso del mismo proceso patológico, era evidente que se sucedían entre sí fenómenos completamente divergentes, incluso pareciendo indicar todo lo contrario. De esto surgió la necesidad bien reconocida, en especial por Kahlbaum, de distinguir entre cuadros clínicos temporales y formas de enfermedad. Un diagnóstico científico nunca se puede contentar con la determinación de un cuadro clínico, sino que debe arrojar luz sobre el proceso patológico perteneciente a un cuadro”^{13,p.4}.

Kraepelin heredó el concepto de forma de enfermedad (*Krankheitsform*) de K. Kahlbaum (1828-1899) y E. Hecker (1843-1909), el último de los cuales escribió en 1871: “Existe una necesidad urgente en psiquiatría de una nueva nomenclatura, que permita diferenciar entre las manifestaciones y las verdaderas formas de enfermedad clínica”⁴².

Lo que Kraepelin comenzó en la quinta edición había madurado hasta convertirse en una nueva nosología psiquiátrica. Con sus observaciones longitudinales de grandes muestras de pacientes, estaba convencido de que había establecido verdaderas formas de enfermedad. El investigador psiquiátrico podría ahora ir más allá de una clasificación puramente descriptiva y establecer un modelo para la exploración científica de los trastornos psiquiátricos. Kraepelin se basó en esto en la última edición de su libro de texto, y utilizó el impulso para construir el primer instituto de investigación dedicado a los trastornos psiquiátricos.

FASE 3: EDICIÓN 8

Octava edición

La octava y última edición completa del libro de texto fue publicada en cuatro volúmenes, entre 1909 y 1915. Kraepelin terminó de escribir el último volumen en octubre de 1914, tres meses después del inicio de la Primera Guerra Mundial³⁰.

Esta edición incluyó una gran cantidad de nuevos datos (tablas, figuras, microfotografías de muestras histológicas) y citas extensas de otros investigadores. Como resultado, la nosología era más compleja. Por ejemplo, la demencia precoz creció de tres a once subtipos; como resultado, el capítulo de demencia precoz pasó de 107 a 354 páginas. Por otra parte, se elaboró un subtipo de aparición tardía como una nueva categoría diagnóstica y recibió un nuevo nombre: parafrenia.

Asimismo, el capítulo nosológico creció de 12 a 19 páginas. El ambicioso párrafo de la segunda edición en gran parte no tuvo modificaciones, pero ahora abarcaba todos los trastornos psiquiátricos: “Si logramos el objetivo que tenemos en mente, el reconocimiento de los procesos patológicos reales por medio de nuestras descripciones clínicas, entonces los diferentes esfuerzos de definición, ya sea desde un punto de vista anatomopatológico, etiológico o puramente clínico, finalmente deben coincidir entre sí. Considero este requisito como la piedra angular para la investigación científica de los trastornos mentales”^{15,p.14}.

Fue este desenfrenado entusiasmo por el progreso científico lo que le permitió recaudar considerables fondos, en los albores de la Primera Guerra Mundial, para el Instituto Alemán de Investigación Psiquiátrica, que se inauguró en abril de 1918 y que más tarde se convirtió en el Instituto Max Planck de Psiquiatría⁴³⁻⁴⁵.

Consideramos la octava edición como el inicio de una tercera fase más modesta de la nosología de Kraepelin. Al acercarse a su jubilación a principios de la década de 1920, publicó una crítica reflexiva de su propio esquema de clasificación, cuestionando la dicotomía de demencia precoz y locura maníaco-depresiva⁴⁶. Sin embargo, nunca cambió de opinión sobre la tarea de la nosología psiquiátrica y la forma de avanzar en la investigación psiquiátrica⁴⁷.

PRINCIPIOS DE LA NOSOLOGÍA DE KRAEPELIN

Proponemos que la nosología de Kraepelin evolucionó durante treinta años, desde la primera (1883) hasta la octava (1915) edición de su libro de texto.

Su nosología comenzó con la tesis de que la psiquiatría, al igual que otras ciencias, aborda fenómenos naturales. El naturalismo científico es el primer principio de su nosología.

Al mismo tiempo, Kraepelin no creía que los estados mentales se pudieran reducir a estados neurales. Pero confiaba en que los métodos científicos adecuados, al final, revelarían cómo la naturaleza crea estados y comportamientos mentales anómalos. Su firme convicción en el progreso científico es el segundo principio de su nosología.

Kraepelin inicialmente estaba indeciso sobre el mejor enfoque para avanzar en psiquiatría. Sin embargo, después de años de estudios longitudinales, concluyó que la evolución clínica y el resultado eran los validadores más importantes en nuestra búsqueda de unidades de enfermedades naturales todavía desconocidas. Su jerarquía de validadores es el tercer principio de su nosología.

En la Tabla 2 proporcionamos una sinopsis de su nosología madura (tomada de la octava edición de su libro de texto). La Tabla 3 contiene un glosario de sus principales términos nosológicos. A continuación analizamos brevemente sus tres principios nosológicos.

Naturalismo científico

Los trastornos psiquiátricos son clases naturales. Pueden validarse con los métodos de la ciencia natural. Al final, todos los validadores convergerán en unidades de enfermedades naturales. Este principio –el primero y más importante– atrajo muchas críticas^{37,48}.

A. Hoche (1865-1943), el principal adversario académico de Kraepelin a principios del siglo XX, rechazó las unidades de enfermedades naturales y argumentó que solo hay complejos de síntomas: “Estamos ladrando al árbol equivocado con esta búsqueda incesante de síndromes puros y definitivos de tipo físico”^{49,p.341}.

A. Meyer (1866-1950), quien comunicó muchas de las ideas de Kraepelin a sus colegas estadounidenses, se mantuvo crítico: “Kraepelin doblega los hechos de la observación psiquiátrica al concepto de procesos patológicos”^{50,p.274}.

Más recientemente, Weber y Engstrom analizaron las *Zählkarten* (tarjetas diagnósticas) de Kraepelin y criticaron su “programa de investigación clínica positivista”: “Condensar los informes de los pacientes ya era un proceso interpretativo: una discriminación cognitiva y una evaluación científica imposibles sin las categorías preconcebidas que Kraepelin había adquirido fuera, antes, o quizás a pesar de sus observaciones clínicas”^{51,p.379}.

Muchos críticos contemporáneos de Kraepelin se han enfocado en el naturalismo científico como una posición filosófica indefendible^{35,40,52}. En cambio, el psiquiatra convertido en filósofo K. Jaspers (1883-1969) veía el principio de Kraepelin de manera más favorable^{53,54}: “La idea de entidad-enfermedad es en verdad una idea en el sentido de la palabra que da Kant: el concepto de un objetivo que no se puede alcanzar porque es interminable; pero de todas maneras indica el camino para una investigación fructífera y proporciona un punto de orientación *válido* para investigaciones empíricas particulares”⁵⁴ (cursivas añadidas).

La opinión de que las unidades de enfermedades naturales tienen valor heurístico es relevante para el siguiente principio

nosológico de Kraepelin, su confianza inquebrantable en que la psiquiatría progresará.

Progreso científico

Kraepelin terminó la introducción a la quinta edición de su libro de texto con una nota optimista: “La psiquiatría es una ciencia joven, todavía en desarrollo, que debe, contra una fuerte oposición, alcanzar gradualmente la posición que merece por su importancia científica y práctica. No hay duda de que alcanzará esta posición, pues tiene a su disposición las mismas armas que tan bien han servido a las otras ramas de la medicina: la observación clínica, el microscopio y la experimentación”^{9,p.10-11}.

Mantuvo el párrafo en todas las ediciones posteriores. ¿Dónde vio Kraepelin la “fuerte oposición” contra la psiquiatría? En su monografía de 1918, *Cien Años de Psiquiatría*⁵⁵, describió cómo la investigación empírica había superado los puntos de vista no científicos de la mente humana.

Pero Kraepelin era muy consciente de que la comprensión científica de los trastornos psiquiátricos era desigual. Para algunas presentaciones clínicas había una causa clara, por ejemplo, un agente exógeno. Sin embargo, para muchos otros síndromes clínicos se desconocía el mecanismo y la etiología de la enfermedad. Kraepelin consideró los avances en los métodos científicos como los principales impulsores del progreso. Por ejemplo, citó las tinciones histológicas de Nissl y Weigert^{55,p.86} y la prueba serológica de Wasserman^{55,p.90} por su impacto en la revelación de nuevos mecanismos de enfermedad.

Su enfoque pragmático de la clasificación incluyó el reconocimiento de que los estados mentales no pueden reducirse a estados neurales. De hecho, Kraepelin abrazó el paralelismo psicofísico de su mentor W. Wundt⁵⁶ en el Compendio: “Solo con la estrecha conexión de la patología cerebral y la ‘psicopatología’, es posible discernir las leyes de la interrelación entre los trastornos físicos y mentales y, así, avanzar hacia una comprensión verdadera y más profunda de los fenómenos de la locura”^{5,p.3}.

La yuxtaposición del naturalismo científico y el paralelismo psicofísico en la nosología de Kraepelin ha desconcertado a muchos, incluso a W. de Boer en su revisión de las nosologías psiquiátricas de 1954: “Es asombroso ver cómo Kraepelin planteó la necesidad de una metodología dualista con respecto a los aspectos somatológi-

Tabla 2 Sinopsis de la nosología de Kraepelin (citas de la 8ª edición de su libro de texto)

“La tarea de la nosología psiquiátrica es la delimitación de los *trastornos* individuales (*Krankheitsformen*) y su agrupación según puntos de vista unificados. La realización de la primera tarea se producía anteriormente casi exclusivamente de acuerdo con los fenómenos de enfermedad más destacados”^{15,p.1}

“Solo la diferenciación intencionada entre *cuadros clínicos* (*Zustandsbilder*) y trastornos ha hecho posible una nosología adecuada. Un diagnóstico significa actualmente el reconocimiento del *proceso de la enfermedad* (*Krankheitsvorgang*) subyacente de un tipo específico en un determinado cuadro sintomático”^{15,p.1}.

“Solo podemos ver un *concepto de enfermedad* (*Krankheitsbegriff*) como final y claramente delineado una vez que nos hemos informado con precisión acerca de las causas, los fenómenos, la evolución y el resultado de la aflicción, finalmente, también sobre los cambios anatómicos peculiares”^{15,p.2}.

“La cuidadosa división de las formas en sus variaciones más pequeñas y aparentemente insignificantes... es, por consiguiente, el precursor indispensable para la obtención de *cuadros uniformes de enfermedad que se correspondan con la naturaleza* (*der Natur entsprechende Krankheitsbilder*). El análisis va seguido de la síntesis.... Solo la observación de la evolución posterior aclarará cuáles de las numerosas y pequeñas desviaciones en los fenómenos de la enfermedad tienen una relación estrecha con la naturaleza del proceso patológico y, basándose en esto, permiten un reconocimiento de su peculiaridad”^{15,p.11}.

“El método de llevar a cabo experimentos –en la región limítrofe entre dos enfermedades– con características de diagnóstico, hasta que las predicciones hayan alcanzado el mayor grado posible de fiabilidad, aporta conceptos de enfermedad útiles en la práctica, de los que podemos asumir que se acercan lo más posible a los *procesos patológicos naturales* (*natürliche Krankheitsvorgänge*)”^{15,p.13}.

Tabla 3 Glosario de los principales términos nosológicos de Kraepelin

Términos nominalistas

Trastorno (*Krankheitsform*): Unidad básica de la nosología psiquiátrica.

Cuadro clínico (*Zustandsbild*): Descripción transversal de la psicopatología.

Concepto de enfermedad (*Krankheitsbegriff*): Inicialmente una definición nominalista de un trastorno psiquiátrico. Cuando es definitivo, vincula las causas con todos los fenómenos clínicos y explica la evolución y el resultado.

Proceso patológico (*Krankheitsvorgang*): Evolución de los cuadros clínicos a lo largo del tiempo. Solo las observaciones longitudinales pueden revelar este proceso activo.

Términos realistas

Cuadro de enfermedad que se corresponde con la naturaleza (*der Natur entsprechendes Krankheitsbild*): Entidad nosológica que representa la naturaleza.

Proceso patológico natural (*natürlicher Krankheitsvorgang*): Proceso que ocurre en la naturaleza y que da lugar a fenómenos clínicos.

Kraepelin combina puntos de vista nominalistas con realistas. Los términos nominalistas son descriptivos y preliminares: nos permiten asignar una etiqueta diagnóstica. Los términos realistas capturan lo que la naturaleza nos ha revelado. Para Kraepelin, la nosología psiquiátrica avanza, a través de conjeturas y refutaciones, del constructivismo al realismo. Kraepelin no siempre fue consistente en el uso de sus términos⁴⁸.

cos y psicopatológicos de la psiquiatría de manera programática al principio de su trabajo, para desatender en gran parte este principio en su nosología^{57,p.20}.

A medida que Kraepelin desarrollaba su nosología, reconoció que los trastornos psiquiátricos no son iguales. Como consecuencia, tuvo que determinar el método más adecuado para revelar la etiología y el mecanismo de la enfermedad de cada trastorno psiquiátrico.

Jerarquía de validadores

Durante la época de Kraepelin, algunos trastornos psiquiátricos ya habían sido validados con medidas biológicas. El síndrome neuropsiquiátrico en la etapa terminal de la sífilis, conocido como demencia parálitica o paresia general, puede ser el ejemplo más convincente⁵⁸.

Sin embargo, para la mayor parte de los trastornos psiquiátricos, la validación biológica no estaba disponible para Kraepelin, y todavía en la actualidad se carece de ella⁵⁹. Kraepelin estuvo en desacuerdo con T. Meynert (1833-1892), el prominente anatomista y presidente inaugural de psiquiatría en Viena, y con su estudiante C. Wernicke (1848-1905), en que la neuroanatomía es el principal método en psiquiatría: “La declaración de Wernicke de que todos los trastornos mentales con hallazgos anatómicos tienen aproximadamente el mismo proceso patológico subyacente, puede refutarse debido a los avances de la ciencia”^{15,p.3}.

Siguiendo a Kahlbaum⁶⁰, Kraepelin estableció el curso y el resultado de la enfermedad como los principales validadores de los trastornos psiquiátricos. Pero no fue sino hasta la quinta edición de su libro de texto, después de que él y sus asistentes habían recopilado datos longitudinales en Heidelberg, que Kraepelin declaró su jerarquía de validadores. Una vez establecida, abrazó la predicción (de evolución y resultado) como la tarea más importante del psiquiatra. Esta jerarquía de validadores podría ser la contribución más impactante de Kraepelin a la nosología psiquiátrica^{61,62}.

CONCLUSIONES

Los principios de la nosología de Kraepelin siguen siendo relevantes en la actualidad³⁹. Pero no hemos podido integrarlos de la forma en que lo hizo Kraepelin.

Por una parte, los sistemas diagnósticos actuales (como el DSM⁶³ y la CIE⁶⁴) han implementado un punto de vista nominalista más sencillo de las enfermedades mentales⁶⁵. En tales nosologías identificamos *trastorno* más que *enfermedad*, siendo suficiente para la práctica clínica y forense⁶⁶. *Trastorno* evita suposiciones prematuras sobre la etiología y, al hacerlo, puede reducir el estigma y el sesgo⁶⁷. Los diagnósticos psiquiátricos también tienen muchas funciones en la sociedad, solo algunos de las cuales son científicas^{68,69}.

Por otra parte, la investigación psiquiátrica favorece una visión realista: los modelos causales de enfermedad permiten pruebas de hipótesis más sólidas⁷⁰. En consecuencia, las comunidades de investigación han establecido jerarquías de validadores que se ajustan a sus métodos de investigación y pruebas de inferencia^{62,71}.

El Comité de Revisión Científica del DSM-5 adoptó una jerarquía de validadores para orientar el proceso de revisión⁷². Pero los profesionales clínicos e investigadores en psiquiatría evalúan a los validadores de manera diferente y, a menudo, hablan un lenguaje diferente^{73,74}. Como resultado, la formación de psiquiatras ha perdido su equilibrio⁷⁵. Esto es diferente a principios del siglo XX, cuando la nosología de Kraepelin prometía avances en la educación tanto de profesionales clínicos como de investigadores^{76,77}. Seguimos buscando la mejor vía para avanzar en la nosología de los trastornos psiquiátricos⁷¹.

RECONOCIMIENTO

Las traducciones del alemán fueron realizadas por A. Klee y revisadas por los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kendler KS. The development of Kraepelin's mature diagnostic concept of hebephrenia: a close reading of relevant texts of Hecker, Daraszkievicz, and Kraepelin. *Mol Psychiatry* 2020;25:180-93.
2. Kendler KS. The development of Kraepelin's mature diagnostic concept of catatonic dementia praecox: a close reading of relevant texts. *Schizophr Bull* 2020;46:471-83.
3. Kendler KS. The development of Kraepelin's mature diagnostic concepts of paranoia (*Die Verrücktheit*) and paranoid dementia praecox (*Dementia aranoidea*): a close reading of his textbooks from 1887 to 1899. *JAMA Psychiatry* 2018;75:1280-8.

4. Trede K, Salvatore P, Baethge C et al. Manic-depressive illness: evolution in Kraepelin's Textbook, 1883-1926. *Harv Rev Psychiatry* 2005;13:155-78.
5. Kraepelin E. Compendium der Psychiatrie. Leipzig: Abel, 1883.
6. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein kurzes Lehrbuch für Studierende und Aerzte. Zweite, gänzlich umgearbeitete Auflage. Leipzig: Abel, 1887.
7. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein kurzes Lehrbuch für Studierende und Aerzte. Dritte, vielfach umgearbeitete Auflage. Leipzig: Abel, 1889.
8. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein kurzes Lehrbuch für Studierende und Aerzte. Vierte, vollständig umgearbeitete Auflage. Leipzig: Abel, 1893.
9. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte. Fünfte, vollständig umgearbeitete Auflage. Leipzig: Barth, 1896.
10. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte. Sechste, vollständig umgearbeitete Auflage. I. Band. Allgemeine Psychiatrie. Leipzig: Barth, 1899.
11. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte. Sechste, vollständig umgearbeitete Auflage. II. Band. Klinische Psychiatrie. Leipzig: Barth, 1899.
12. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Siebente, vielfach umgearbeitete Auflage. I. Band. Allgemeine Psychiatrie. Leipzig: Barth, 1903.
13. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Siebente, vielfach umgearbeitete Auflage. II. Band. Klinische Psychiatrie. Leipzig: Barth, 1904.
14. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Achte, vollständig umgearbeitete Auflage. I. Band. Allgemeine Psychiatrie. Leipzig: Barth, 1909.
15. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Achte, vollständig umgearbeitete Auflage. II. Band. Klinische Psychiatrie. I. Teil. Leipzig: Barth, 1910.
16. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Achte, vollständig umgearbeitete Auflage. III. Band. Klinische Psychiatrie. II. Teil. Leipzig: Barth, 1913.
17. Engstrom EJ. Clinical psychiatry in imperial Germany: a history of psychiatric practice. Ithaca: Cornell University Press, 2004.
18. Wübben Y. Verrückte Sprache. Psychiater und Dichter in der Anstalt des 19. Jahrhunderts. Konstanz: Konstanz University Press, 2012.
19. Wübben Y. Mikrotom der Klinik. Der Aufstieg des Lehrbuchs in der Psychiatrie (um 1890). In: Wübben Y, Zelle C (eds). Krankheit schreiben. Aufzeichnungsverfahren in Medizin und Literatur. Göttingen: Wallstein, 2013:107-133.
20. Schmitt W. Das Modell der Naturwissenschaft in der Psychiatrie im Übergang vom 19. zum 20. Jahrhundert. *Berichte der Wissenschaftsgeschichte* 1983;8:89-101.
21. Griesinger W. Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten. 4. Auflage. Stuttgart: Krabbe, 1876.
22. Emminghaus H. Allgemeine Psychopathologie. Zur Einführung in das Studium der Geistesstörungen. Leipzig: Vogel, 1878.
23. Weiss J. Compendium der Psychiatrie. Für Praktische Ärzte und Studierende. Wien: Bermann & Altmann, 1881.
24. Schüle H. Handbuch der Geisteskrankheiten. Zweite umgeänderte Auflage. Leipzig: Vogel, 1880.
25. von Krafft-Ebing R. Lehrbuch der Psychiatrie. Auf klinischer Grundlage für praktische Ärzte und Studierende. Zweite, theilweise umgearbeitete Auflage. Stuttgart: Enke, 1883.
26. Jaspers K. Allgemeine Psychopathologie. Berlin: Springer, 1913.
27. von Krafft-Ebing R. Text-book of insanity based on clinical observations for practitioners and students of medicine. Philadelphia: Davis, 1905.
28. Beer MD. Psychosis: from mental disorder to disease concept. *Hist Psychiatry* 1995;6:177-200.
29. Steinberg H. Kraepelin in Leipzig. Bonn: Edition Das Narrenschiff im Psychiatrie-Verlag, 2001.
30. Kraepelin E. Memoirs. Berlin: Springer, 1987.
31. Engstrom EJ, Weber MM. The directions of psychiatric research by Emil Kraepelin. 1887. *Hist Psychiatry* 2005;16:345-64.
32. Steinberg H, Angermeyer MC. Emil Kraepelin's years at Dorpat as professor of psychiatry in nineteenth-century Russia. *Hist Psychiatry* 2001;12:297-327.
33. Kincaid H, Sullivan JA (eds). Classifying psychopathology: mental kinds and natural kinds. Cambridge: MIT Press, 2014.
34. Tsou JY. Natural kinds, psychiatric classification and the history of the DSM. *Hist Psychiatry* 2016;27:406-24.
35. Haslam N. Natural kinds in psychiatry: conceptually implausible, empirically questionable, and stigmatizing. In: Kincaid H, Sullivan JA (eds). Classifying psychopathology: mental kinds and natural kinds. Cambridge: MIT Press, 2014:11-28.
36. Zachar P. Psychiatric disorders are not natural kinds. *Philos Psychiatry Psychol* 2000;7:167-82.
37. Kendler KS, Engstrom EJ. Criticisms of Kraepelin's psychiatric nosology: 1896-1927. *Am J Psychiatry* 2018;175:316-26.
38. Kuhn TS. The structure of scientific revolutions. Chicago: University of Chicago Press, 1962.
39. Berrios GE, Hauser R. The early development of Kraepelin's ideas on classification: a conceptual history. *Psychol Med* 1988;18:813-21.
40. Hoff P. The Kraepelinian tradition. *Dialogues Clin Neurosci* 2015;17:31-41.
41. Heckers S. Making progress in schizophrenia research. *Schizophr Bull* 2008;34:591-4.
42. Kraam A. On the origin of the clinical standpoint in psychiatry, Dr Ewald Hecker in Göttingen. *Hist Psychiatry* 2004;15:345-60.
43. Hippus H, Möller H-J, Müller G et al. The University Department of Psychiatry in Munich. From Kraepelin and his predecessors to molecular psychiatry. Heidelberg: Springer, 2008.
44. Engstrom EJ, Burgmair W, Weber MM. Psychiatric governance, völkisch corporatism, and the German Research Institute of Psychiatry in Munich (1912-26). Part 1. *Hist Psychiatry* 2016;27:38-50.
45. Engstrom EJ, Burgmair W, Weber MM. Psychiatric governance, völkisch corporatism, and the German Research Institute of Psychiatry in Munich (1912-26). Part 2. *Hist Psychiatry* 2016;27:137-52.
46. Kraepelin E. Die Erscheinungsformen des Irreseins. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1920;62:1-29.
47. Kraepelin E. Die Erforschung psychischer Krankheitsformen. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1920;51:224-46.
48. Hoff P. Emil Kraepelin und die Psychiatrie als klinische Wissenschaft. Ein Beitrag zum Selbstverständnis psychiatrischer Forschung. Berlin: Springer, 1994.
49. Hoche A, Denning RG, Denning TR et al. The significance of symptom complexes in psychiatry. *Hist Psychiatry* 1991;2:329-43.
50. Meyer A. The nature and conception of dementia praecox. *J Abnorm Psychol* 1910;5:274-85.
51. Weber MM, Engstrom EJ. Kraepelin's 'diagnostic cards': the confluence of clinical research and preconceived categories. *Hist Psychiatry* 1997;8:375-85.
52. Bentall RP. Madness explained. Psychosis and human nature. London: Penguin, 2005.
53. Ghaemi SN. Nosologomania: DSM & Karl Jaspers' critique of Kraepelin. *Philos Ethics Humanit Med* 2009;4:10.
54. Walker C. Karl Jaspers on the disease entity: Kantian ideas and Weberian ideal types. *Hist Psychiatry* 2014;25:317-34.
55. Kraepelin E. Hundert Jahre Psychiatrie. Ein Beitrag zur Geschichte menschlicher Gesittung. Berlin: Springer, 1918.
56. Engstrom EJ. On attitudes toward philosophy and psychology in German psychiatry, 1867-1917. In: Kendler KS, Parnas J (eds). Philosophical issues in psychiatry III: The nature and sources of historical change. Oxford: Oxford University Press, 2014:148-164.
57. de Boer W. Psychiatrische Systematik. Berlin: Springer, 1954.
58. Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med* 2019;381:1358-63.
59. Hyman SE. Neuroscience, genetics, and the future of psychiatric diagnosis. *Psychopathology* 2002;35:139-44.
60. Kahlbaum K. The clinico-pathological perspective in psychopathology. 1878. *Hist Psychiatry* 2007;18:233-45.
61. Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1970;126:983-7.
62. Kendler KS. Toward a scientific psychiatric nosology. Strengths and limitations. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:969-73.
63. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
64. World Health Organization. International classification of diseases, 11th revision. <https://icd.who.int/en>.
65. Scadding JG. Essentialism and nominalism in medicine: logic of diagnosis in disease terminology. *Lancet* 1996;348:594-6.
66. Jokstad A. The disorder of disorders in current nosology. *Clin Exp Dent Res* 2017;3:123-5.
67. Sartorius N, Chiu H, Heok KE et al. Name change for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2014;40:255-8.
68. Kendell RE. The role of diagnosis in psychiatry. Oxford: Blackwell, 1975.
69. Rosenberg CE. Contested boundaries: psychiatry, disease, and diagnosis. *Perspect Biol Med* 2006;49:407-24.

70. Kendler KS, Campbell J. Interventionist causal models in psychiatry: repositioning the mind-body problem. *Psychol Med* 2009;39:881-7.
71. Jablensky A. Psychiatric classifications: validity and utility. *World Psychiatry* 2016;15:26-31.
72. Kendler KS. A history of the DSM-5 Scientific Review Committee. *Psychol Med* 2013;43:1793-800.
73. Lilienfeld SO, Treadway MT. Clashing diagnostic approaches: DSM-ICD versus RDoC. *Annu Rev Clin Psychol* 2016;12:435-63.
74. Luhrmann TM. *Of two minds: the growing disorder in American psychiatry*. New York: Knopf, 2001.
75. de Leon J. Is psychiatry scientific? A letter to a 21st century psychiatry resident. *Psychiatry Investig* 2013;10:205-17.
76. Nissl F. Über die Entwicklung der Psychiatrie in den letzten 50 Jahren. *Verhandlungen des Naturhistorisch-Medizinischen Vereins zu Heidelberg* 1904;8:510-24.
77. Burgmair W, Engstrom EJ, Weber MM (eds). *Kraepelin edition (9 vols)*. Munich: Belleville, 2000-2019.

DOI:10.1002/wps.20774

Replanteamiento del concepto de introspección

El concepto psiquiátrico de introspección implica el reconocimiento de que uno tiene una enfermedad mental, que los eventos mentales inusuales son patológicos y que se necesita tratamiento. Este concepto ha fundamentado tanto la investigación como la práctica clínica en varios aspectos¹. Sin embargo, recientemente están surgiendo perspectivas alternativas sobre la introspección. Estas perspectivas tienen sus raíces en el conocimiento de las personas que experimentan locura y angustia extrema, referidas aquí como supervivientes.

Los supervivientes tienen un largo historial de reunirse de manera formal e informal para compartir conocimientos obtenidos por medio de la experiencia. Esto incluye amistades, a menudo formadas en espacios psiquiátricos compartidos y, más recientemente, en espacios de redes sociales, grupos de usuarios de servicios comunitarios para pacientes hospitalizados, y movimientos globales de consumidores. El Grupo de Historia de Supervivientes (studymore.org.uk/MPU.HTM) describe algunas de estas iniciativas. A fines del siglo XX, este intercambio de conocimientos experimentales comenzó a formalizarse a través de la investigación de supervivientes.

La investigación de supervivientes puede entenderse como la exploración metódica y disciplinada de fenómenos importantes para los supervivientes, basada en experiencias y perspectivas compartidas, lo que conduce a nuevos conocimientos colectivos y transferibles. Los investigadores de supervivientes están ubicados dentro y fuera del ámbito académico, incluso en organizaciones de base, y en países de todo el mundo.

El campo superpuesto de *Mad Studies* ha surgido en la última década. *Mad Studies* es una disciplina fluida que en términos generales puede entenderse como supervivientes psiquiátricos y sus aliados, como profesionales críticos, activistas y académicos, que exploran y generan conocimiento crítico con la práctica y sistemas psiquiátricos actuales².

El surgimiento de la investigación de supervivientes y *Mad Studies* (Estudios Locos) está creando nuevas oportunidades para que los supervivientes y otros exploren el conocimiento experimental de la locura, la angustia y las experiencias extremas e inusuales.

De acuerdo con la epistemología del punto de vista, tanto la investigación del superviviente como los *Mad Studies* implican privilegiar la experiencia personal directa de fenómenos, explorar las intersecciones y salidas a niveles más generales, desarrollar conocimiento empírico y teórico colectivo y, potencialmente, generar nuevas comprensiones de conceptos como la introspección.

En una publicación reciente de *Mad Studies*, B. Filson describió las consecuencias de dar sentido personal a ser considerado como falto de percepción³: “Sabía que lo que estaba experimentando tenía sentido, dado lo que había sucedido en mi vida. Incluso entonces entendí mis reacciones como respuestas cuerdas a un mundo loco. Me dijeron: ‘Cualquier otra cosa que pueda pasar contigo no es relevante: es tu enfermedad mental lo que importa’. Esto me llevó a un estado frenético, porque ahora la ayuda era solo otro perpetrador diciendo ‘Te gustó, sabes que te gustó; eso no estuvo tan mal, es por tu propio bien.’ Me diagnosticaron y describieron como alguien ‘carente de capacidad de introspección’, asegurando que nunca podría representarme legítimamente a mí mismo ni a mis propias experiencias.”

Como describe Filson, ser etiquetado como falto de capacidad de introspección, puede impedir una autorrepresentación creíble y frustrar la exploración y comprensión de las propias historias.

Cualesquiera que sean las motivaciones del profesional, y cualquiera que sea la ininteligibilidad externa de las experiencias de una persona, las pretensiones de autoridad epistémica silencian a quienes tienen “historias que contar”³.

Esto convierte el concepto de introspección en un punto central de la lucha epistémica. La injusticia epistémica –discriminación en contra y exclusión de formas particulares de conocedores y conocimiento– está muy extendida en la salud mental, en parte por la noción de que la enfermedad psiquiátrica se define por la falta de capacidad de introspección. Sin embargo, cuando se privilegia el conocimiento derivado de la experiencia en vez de descalificarlo, surgen formas alternativas y legítimas de conceptualizar la introspección.

Estas alternativas comienzan con las personas como dueñas de sus propios discursos, con el derecho para construir significados personales y marcos explicativos, solos y colectivamente. El *Hearing Voices Movement* (Movimiento de Escuchar Voces), por ejemplo, entiende que quienes escuchan voces son dueños de sus voces y su interpretación, y se les brinda apoyo para explorar la creación de significado personal a través de modelos espirituales, culturales, traumáticos y otros más generales⁴.

Desde esta perspectiva, la introspección no es una ausencia/presencia ni siquiera un proceso continuo, sino un proceso evolutivo y persistente de dar sentido a las cosas, que puede cambiar con el tiempo. Este proceso de dar sentido a las cosas está vinculado con la cultura, de la misma forma que la conceptualización clínica de la introspección está integrada en la cultura⁵.

Cuando la introspección narrativa –definida como el desarrollo de un discurso significativo y útil sobre las propias experiencias en contextos culturales⁶– entra en conflicto con la construcción clínica de la introspección, se activan los procesos institucionales relacionados con la capacidad de definir la experiencia. Las afirmaciones autorizadas de que alguien carece de capacidad de introspección se utilizan entonces para justificar la coacción y la compulsión, en contraposición al derecho humano de autodeterminación y propiedad del discurso.

Una implicación de esta crítica es que se necesitan modelos de práctica clínica que apoyen la creación de sentido personal: “Los comportamientos y pensamientos que expertos en algunas culturas etiquetan como psicóticos o esquizofrénicos suelen ser reacciones comprensibles a los sucesos y circunstancias de nuestra vida. Entonces, en lugar de preguntar ‘¿A ti qué te pasa?’ y ‘¿Cómo deberíamos llamarlo?’, es más sensato y útil preguntar ‘¿Qué te pasó?’ y ‘¿Qué necesitas?’”⁷.

Esto indica la necesidad de que los enfoques basados en el trauma se utilicen ampliamente en los sistemas de salud mental. Estos enfoques se basan en la posibilidad de que el trauma sea causal en las experiencias actuales de una persona y, en consecuencia, enfatizan la necesidad de crear seguridad y prevenir daños y re-traumatismos que surgen de las respuestas del servicio a la angustia.

Una forma de lograrlo es responder a las experiencias extremas de las personas –que a menudo son aterradoras y debilitantes– escuchando y explorando, en lugar de negar su base en la realidad. Contar con apoyo para situar creencias y experiencias inusuales y aterradoras en el propio discurso personal es una base para el crecimiento y la recuperación postraumática⁴. Esto no implica el abandono de la experiencia clínica, sino que requiere un respeto equilibrado por la sabiduría práctica⁸ y por el conocimiento derivado de la experiencia.

Una segunda implicación es que los modelos explicativos clínicos no son universales. Existen marcos explicativos alternativos, y simplemente no es posible saber si, en última instancia, es más beneficioso para una persona enmarcar su experiencia como, por ejemplo, una crisis espiritual, una respuesta relacionada con un trauma, o una recaída de una enfermedad. Esto es un desafío, pues algunas personas que experimentan crisis relacionadas con la salud mental quieren activamente un “rescate psiquiátrico”, es decir, una respuesta institucionalizada autorizada que temporalmente tome las decisiones en nombre de la persona a fin de recuperar la estabilidad.

Sin embargo, el fenómeno de la puerta giratoria y los desafíos de mejorar los resultados a largo plazo en la psicosis indican los límites de cualquier marco explicativo único. Por lo tanto, cualquier explicación clínica de las experiencias debe ofrecerse de forma tentativa más que autoritaria, y los profesionales clínicos podrían señalar de manera útil, a los usuarios del servicio, hacia perspectivas alternativas, como Alternativas al Suicidio, Red de Escuchavoces, Orgullo Loco, psicoterapia positiva para psicosis, y enfoques sobre el crecimiento postraumático, el resurgimiento espiritual y basados en el trauma.

Aún más desafiante, un enfoque en la experiencia de la exclusión social puede generar un impulso alejándose de las explicaciones de la experiencia a nivel individual y hacia actividades que

generen una acción colectiva con el fin de mejorar la salud mental y el cumplimiento del sistema de atención social con la legislación de derechos humanos⁹. La modestia en las afirmaciones de conocimiento clínico está empíricamente justificada.

Mike Slade¹, Angie Sweeney²

¹School of Health Sciences, Institute of Mental Health, University of Nottingham, Nottingham, UK; ²Health Services and Population Research, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK

1. David A. Br J Psychiatry (in press).
2. LaFrancois B, Menzies R, Reaume G. Mad matters: a critical reader in Canadian Mad Studies. Toronto: Canadian Scholar's Press, 2013.
3. Filson B. In: Russo J, Sweeney A (eds). Searching for a rose garden: challenging psychiatry, fostering mad studies. Monmouth: PCCS, 2016:20-4.
4. Slade M, Blackie L, Longden E. World Psychiatry 2019;18:29-30.
5. Gong N. Theory and Society 2017;46:201-28.
6. Roe D, Hasson-Ohavon I, Kravetz S et al. J Nerv Ment Dis 2008;196:859-64.
7. Read J. J Human Psychol 2019;59:672-80.
8. Samson P. J Soc Work Pract 2015;29:119-31.
9. Pathare S, Funk M, Drew Bold N et al. Br J Psychiatry 2019;20:1-8.

DOI:10.1002/wps.20783

(Slade M, Sweeney A. *Rethinking the concept of insight. World Psychiatry* 2020;19:389-390)

Actualización sobre el Empleo y Apoyo Individual

Expertos en discapacidad y funcionarios públicos de países de todo el mundo reconocen ahora que las personas con enfermedades crónicas y discapacidad, incluidas las enfermedades mentales graves, tienen derecho a participar plenamente en la vida comunitaria, lo que incluye un empleo regular. El empleo no es sólo un factor determinante de salud y bienestar, incluida la salud mental¹, sino también un antídoto contra la exclusión social².

El Empleo y Apoyo Individual (IPS) se ha convertido en la norma de apoyo al empleo para personas con enfermedades mentales graves, como esquizofrenia y trastorno bipolar. Incorpora ocho principios básicos que han sido bien investigados con una escala de fidelidad validada que se utiliza en todo el mundo para mejorar la calidad³.

Estos principios son: a) enfocarse en el objetivo de empleo competitivo (las agencias que proporcionan IPS se comprometen a trabajos regulares en la comunidad como objetivo alcanzable para los clientes que buscan empleo); b) exclusión cero (todo cliente que desee trabajar es elegible para los servicios, independientemente de su “preparación”, experiencia laboral, síntomas o cualquier otro aspecto); c) atención a las preferencias de los clientes (los servicios se alinean con las preferencias de los clientes, más que con la experiencia o criterio de los médicos; los especialistas en IPS ayudan a los clientes a encontrar trabajos que se ajusten a sus preferencias y habilidades); d) búsqueda rápida de trabajo (los programas IPS ayudan al cliente a buscar trabajo poco después de que exprese su interés en trabajar, en vez de proporcionar una evaluación, capacitación y asesoramiento prolongados antes del empleo); e) desarrollo laboral específico (con base en los intereses de los clientes, los especialistas en IPS establecen relaciones con empleadores a través del contacto repetido, aprendiendo sobre las necesidades comerciales de los empleadores y familiarizando a los empleadores con buscadores de trabajo cualificados); f) integración de los servicios de empleo con el tratamiento de la salud mental (los programas de IPS se integran estrechamente con los equipos de tratamiento de salud mental); g) asesoramiento personalizado sobre los beneficios (los especialistas en IPS ayudan a los clientes a

obtener información personalizada, comprensible y precisa acerca de cómo el trabajo puede repercutir en su seguro de discapacidad y otros derechos del gobierno); y h) apoyo individualizado a largo plazo (los apoyos de seguimiento, adaptados al individuo, continúan durante el tiempo que el cliente desee y necesite para mantener un trabajo o avanzar en las oportunidades profesionales).

La evidencia sobre la efectividad del IPS continúa creciendo, a partir de los primeros estudios realizados en Estados Unidos en las décadas de 1990 y 2000, y continuando con estudios de replicación por Europa, Canadá, Australia, Hong Kong y Japón. IPS es el modelo de empleo más amplia y rigurosamente investigado, y el único modelo de empleo basado en la evidencia para personas con enfermedades mentales graves.

En 28 ensayos aleatorizados controlados en que se evaluó la efectividad del IPS para personas con enfermedades mentales graves, todos, excepto uno de China continental, mostraron resultados de empleos competitivos que favorecieron significativamente al IPS. En los 28 estudios (N=6.468), un 55% de los participantes en IPS logró un empleo competitivo, en comparación con el 25% de los participantes de control que recibieron otros servicios vocacionales (<https://ipsworks.org/index.php/evidence-for-ips/>).

Durante la última década, varias revisiones sistemáticas y metaanálisis han confirmado este hallazgo básico^{4,5}. Un metaanálisis informó efectos de moderados a grandes a favor del IPS para una variedad de otros resultados laborales⁵. En otro metaanálisis se encontró que, en comparación con los participantes control, los participantes de IPS obtenían el empleo con más rapidez, mantenían el empleo durante cuatro veces más tiempo durante el seguimiento, ganaban tres veces la cantidad ofrecida por el empleo y tenían tres veces más probabilidades de trabajar 20 horas o más por semana (<https://ipsworks.org/index.php/evidence-for-ips/>).

Estudios a largo plazo muestran que la mitad de todos los participantes incluidos en el IPS se volvieron trabajadores estables, manteniendo el empleo durante diez años o más. Un estudio de seguimiento reciente de un ensayo multicéntrico a gran escala mostró

que los ingresos significativamente más altos para los clientes de IPS, en comparación con los controles, persistían durante un periodo de cinco años después de la intervención de dos años⁶. Los análisis de costo-efectividad de los ensayos controlados aleatorizados de IPS en general han mostrado que los costes agregados de los servicios vocacionales y de salud mental no son más altos, y, a veces, son significativamente más bajos para IPS que para los servicios estándar².

IPS se ha expandido de manera constante, extendiéndose a nuevas poblaciones clínicas y a más entornos de salud mental en Estados Unidos y en todo el mundo. Los ensayos controlados aleatorizados recientes de IPS incluyen seis estudios para personas con trastornos mentales comunes, dos para personas con trastornos por consumo de sustancias, y uno para veteranos con lesiones de la médula espinal. Ocho de estos nueve estudios mostraron resultados de empleo que favorecían significativamente al IPS⁷.

Se están realizando varios ensayos sobre IPS a gran escala en otras poblaciones, entre ellos tres para personas con trastornos por uso de sustancias: *Project BEES* en Estados Unidos, el estudio *IPS-AD* en Reino Unido y un estudio similar en Noruega. Se han completado varios ensayos aleatorizados controlados pequeños de IPS para personas con antecedentes penales, y pronto comenzará un estudio estadounidense a gran escala, el estudio *Next Gen*. Siguiendo el trabajo piloto, se están planificando o llevando a cabo estudios de IPS a gran escala para personas con trastorno del espectro autista, trastorno límite de la personalidad y dolor crónico.

IPS también ayuda a adultos jóvenes a negociar el camino hacia roles adultos significativos en el empleo y la educación, por ejemplo, como un componente estándar de los programas de intervención temprana para clientes con un primer episodio de psicosis. Otros subgrupos de la población de adultos jóvenes también parecen beneficiarse del IPS (<https://ipsworks.org/index.php/evidence-for-ips/>).

La efectividad del IPS ha quedado bien establecida desde por lo menos finales del siglo pasado. La cuestión clave para el IPS, al igual que para otras prácticas psicosociales basadas en la evidencia, es cómo cerrar la brecha entre la población conocida de los que quieren y necesitan estos servicios basados en la evidencia y los que tienen acceso a los mismos. En Estados Unidos, aproximadamente un 60% de las personas con enfermedades mentales graves quieren trabajar, pero menos del 2% tiene acceso a IPS. Las principales barreras han sido la financiación inadecuada y la falta de metodología para la expansión a gran escala². Aunque la financiación adecuada sigue siendo difícil de alcanzar en todo el mundo, algunos gobiernos han asumido compromisos nacionales para financiar el acceso a IPS⁸. El segundo componente es un mecanismo para facilitar la adopción, implementación de alta fidelidad, crecimiento y sostenimiento del IPS. Desde 2002, nuestro grupo ha liderado una comunidad de aprendizaje internacional que coordina

educación, capacitación, asistencia técnica, fidelidad y seguimiento de los resultados, así como las comunicaciones periódicas a través de boletines, llamadas bimensuales y una reunión anual⁹.

La comunidad de aprendizaje ha informado continuamente sobre las tasas de empleo de los programas de IPS participantes en Estados Unidos cada tres meses durante 18 años. Durante este tiempo, la tasa de empleo trimestral general no ha descendido por debajo del 40%, incluso durante la Gran Recesión. La comunidad de aprendizaje ayuda a los programas a mantener los servicios de IPS a lo largo del tiempo: en un estudio prospectivo, un 96% de 129 programas de IPS se mantuvieron durante dos años. La participación se ha expandido de manera constante, con una tasa media de crecimiento anual del 26% en el número de programas de IPS en Estados Unidos. La comunidad de aprendizaje ayuda a mantener más de 450 programas de IPS, incluyendo 366 en Estados Unidos y 100 fuera de Estados Unidos; la mayoría con alta fidelidad y buenos resultados laborales.

La expansión rápida del IPS en todo el mundo⁸ incluye al menos 19 países de altos ingresos fuera de Estados Unidos durante los últimos 20 años (Australia, Bélgica, Canadá, China, República Checa, Dinamarca, Francia, Alemania, Islandia, Irlanda, Italia, Japón, Nueva Zelanda, Países Bajos, Noruega, España, Suecia, Suiza y Reino Unido). La flexibilidad y adaptabilidad del modelo IPS facilitan la adopción exitosa con alta fidelidad y buenos resultados laborales en países con diversas condiciones socioculturales, legislación laboral, sistemas de bienestar social y condiciones económicas⁴.

El crecimiento constante de los programas, el mantenimiento de los servicios y la expansión a nuevas poblaciones, convierte al IPS en una práctica única basada en la evidencia. Atribuimos el éxito al interés del cliente, las mejoras continuas basadas en la investigación y a una vibrante comunidad de aprendizaje.

Gary R. Bond, Robert E. Drake, Deborah R. Becker

Westat/IPS Employment Center, Lebanon, NH, USA

1. Modini M, Joyce S, Mykletun A et al. *Australas Psychiatry* 2016;24:331-6.
2. Drake RE, Bond GR, Goldman HH et al. *Health Aff* 2016;35:1098-105.
3. Drake RE, Bond GR, Becker DR. *Individual Placement and Support: an evidence-based approach to supported employment*. New York: Oxford University Press, 2012.
4. Brinchmann B, Widding-Havneraas T, Modini M et al. *Acta Psychiatr Scand* 2020;141:206-20.
5. Frederick DE, VanderWeele TJ. *PLoS One* 2019;14:e0212208.
6. Baller J, Blyler C, Bronnikov S et al. *Psychiatr Serv* 2020;71:243-9.
7. Bond GR, Drake RE, Pogue JA. *Psychiatr Serv* 2019;70:488-98.
8. Drake RE (ed). *Psychiatr Rehabil J* 2020;43:1-82.
9. Drake RE, Becker DR, Bond GR. *Psychiatr Serv* (in press).

DOI:10.1002/wps.20784

(Bond GR, Drake RE, Becker DR. *An update on Individual Placement and Support*. *World Psychiatry* 2020;19:390-391)

Cumpliendo con la promesa de salud pública del paradigma de riesgo de psicosis

El paradigma de alto riesgo clínico (CHR) se desarrolló en la década de 1990 como un modelo para la detección y prevención tempranas de los trastornos psicóticos¹. Ahora, después de casi 25 años de experiencia, parece oportuno reconsiderar los objetivos del paradigma en relación con sus repercusiones esperadas en la salud pública. En particular, es razonable cuestionar si está bien ubicado el interés en la conversión a una forma completamente psicótica de la enfermedad como punto final único de interés.

Aunque se han planteado muchos objetivos en la investigación utilizando este criterio de valoración, incluido el desarrollo y la validación de calculadoras de riesgo individualizado² y la identificación de mecanismos neurales asociados con la aparición de la psicosis³, en la actualidad, los efectos *clínicos* de estos avances son limitados.

La dificultad para trasladar a la práctica los hallazgos sobre predictores y mecanismos de aparición de la psicosis se debe en parte

a las incertidumbres intrínsecas de intentar prevenir un resultado diagnóstico futuro. Tales incertidumbres incluyen si la aplicación generalizada de los criterios de CHR podría determinar todos o la mayor parte de casos de primer episodio antes del inicio, y la ambigüedad con respecto a la duración del seguimiento requerido para demostrar la prevención.

Al mismo tiempo, cada vez ha resultado más evidente que el síndrome CHR en sí mismo está asociado con cargas significativas en términos de gravedad de los síntomas y alteraciones funcionales, independientemente de su papel como predictor del riesgo de aparición de psicosis. Por consiguiente, nuestros intereses en salud pública pueden ser mejor atendidos desarrollando y probando intervenciones dirigidas a la remisión del síndrome CHR como criterio de valoración principal.

Al hacerlo es necesario primero reconocer la condición de CHR como un trastorno psiquiátrico en sí mismo y hacer que su diagnóstico sea una cuestión de rutina en los ámbitos de salud mental comunitarios. En la tradición nosológica de nuestro campo, los constructos diagnósticos están basados en constelaciones de síntomas concurrentes que son preocupantes e interfieren con el funcionamiento social y laboral. Los individuos que cumplen los criterios para el CHR y que han sido reclutados en estudios de investigación observacional y ensayos clínicos, están angustiados y en búsqueda de tratamiento⁴. Aunque por definición sus síntomas positivos (es decir, delirios, alucinaciones, trastorno del pensamiento) son de intensidad subpsicótica; estos síntomas, no obstante, son disruptivos y limitan el funcionamiento social y de roles⁵, en promedio aproximadamente a un nivel asociado con el trastorno depresivo mayor con abuso de alcohol concomitante⁶.

De hecho, los criterios están disponibles en la Sección III del DSM-5 para diagnosticar un trastorno –síndrome de psicosis atenuada (APS)– que se basa en el síndrome de CHR definido en la Entrevista Estructurada para Síndromes de Riesgo Prodrómico (SIPS)⁷ y la Evaluación Integral de Estados Mentales en Riesgo (CAARMS)⁸.

Estas dos entrevistas se han utilizado ampliamente en contextos de investigación, donde pueden implementarse con gran fiabilidad entre profesionales capacitados para el diagnóstico. Sin embargo, los programas de capacitación necesarios para dominar su uso son algo exigentes (por lo general, requieren más de 2 días de capacitación presencial), y los instrumentos en sí mismos requieren de bastante tiempo (generalmente, de 1,5 a 3 horas) para administrarse, principalmente porque incluyen evaluaciones de muchos síntomas que en realidad no se utilizan en el diagnóstico clínico de APS. Estas características crean una carga demasiado considerable para que SIPS o CAARMS sirvan como vehículos de “primera línea” para el diagnóstico clínico de APS en la comunidad. Por consiguiente, hay una necesidad urgente de desarrollar una entrevista y un módulo de capacitación significativamente simplificados para el diagnóstico de APS que pueda implementarse de manera factible y confiable en los centros de salud mental comunitarios de todo el mundo.

Suponiendo que podamos llegar a un acuerdo sobre el APS como constructo diagnóstico y hacer que su diagnóstico confiable sea una cuestión de rutina, el siguiente reto importante será desarrollar y evaluar intervenciones que puedan lograr su remisión. Los tratamientos actualmente disponibles pueden ser útiles en este sentido para parte de la población con APS. En casi un 30% de estos individuos reclutados en estudios observacionales y que reciben el tratamiento habitual y convencional, los síntomas positivos disminuyen a una intensidad infraprodrómica durante los intervalos de seguimiento de 12 a 24 meses típicos de estos estudios⁹. Aunque este porcentaje sin duda incluye a algunos que presentan remisión espontánea (algu-

nos de los cuales pueden haber sido “falsos positivos” desde una perspectiva del riesgo de psicosis), el hecho de que los tratamientos “habituales y convencionales” tiendan a estar orientados a la crisis y no sean específicos sugiere que puede haber margen de mejora con enfoques terapéuticos más intensivos que incluyan un enfoque en el desarrollo del pensamiento y habilidades sociales.

Sería útil volver a analizar los datos de los ensayos clínicos aleatorizados que incluyen casos de APS, utilizando la remisión (sintomática y/o funcional) como criterio de valoración de interés. Cualquier indicio de que las intervenciones dirigidas aumenten las tasas de remisión por encima de las logradas durante un periodo de espera o con el tratamiento habitual y convencional, sería una señal inicial útil que podría evaluarse en futuros ensayos sobre tratamiento.

El que solo un 30% de los casos de APS experimente remisión con el tratamiento habitual y convencional también significa que el 70% de estos individuos muestra resultados que implican una continuidad o empeoramiento de los síntomas, angustia y deterioro funcional (como el mantenimiento del APS o la conversión a un trastorno psicótico). En conjunto, estas características parecen estar en consonancia con los requisitos de un constructo diagnóstico e implican la necesidad de un tratamiento más intensivo y dirigido.

Paradójicamente, un beneficio resultante de reenfocarse en la remisión del APS como criterio de valoración principal puede ser, de hecho, una reducción del riesgo de psicosis en la población. Puesto que los criterios para el APS son un predictor potente de psicosis, el riesgo es mucho menor en la población que no cumple con estos criterios. Aunque no se sabe con precisión cual es el riesgo entre esos casos que previamente cumplían los criterios y luego remitieron –este aspecto necesita evaluarse sistemáticamente– el riesgo es mucho menor que entre aquellos que actualmente cumplen con los criterios de APS. De ello se deduce que los tratamientos que provocan la remisión de APS probablemente también darían lugar a un retraso o reducción del riesgo de progresión a psicosis completa.

El paradigma CHR continúa siendo una estrategia útil para estudiar mecanismos asociados con el inicio de la psicosis. Por consiguiente, los estudios observacionales sin duda continuarán enfocándose en la conversión a una forma completamente psicótica de enfermedad mental como criterio de valoración clave. No obstante, reconocer el APS como un constructo diagnóstico por sí mismo, y enfocarse en su remisión como un criterio principal de valoración en los estudios de intervención, facilitaría más rápidamente la traslación de los hallazgos que surgen de esta estrategia a la práctica clínica; y, por tanto, ayudaría a abordar las necesidades de salud no cubiertas de una población vulnerable.

Tyrone D. Cannon

Department of Psychology, Yale University, New Haven, CT, USA

T.D. Cannon está financiado por una beca del US National Institute of Mental Health (U01 MH081902).

1. Yung AR, McGorry PD. *Schizophr Bull* 1996;22:353-70.
2. Cannon TD, Yu C, Addington J et al. *Am J Psychiatry* 2016;173:980-8.
3. Cannon TD, Chung Y, He G et al. *Biol Psychiatry* 2015;77:147-57.
4. Addington J, Cadenhead KS, Comblatt BA et al. *Schizophr Res* 2012;142:77-82.
5. Olvet DM, Carrion RE, Auther AM et al. *Early Interv Psychiatry* 2015;9:100-7.
6. Baker AL, Kavanagh DJ, Kay-Lambkin FJ et al. *J Subst Abuse Treat* 2014;46:281-90.
7. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL et al. *Schizophr Bull* 2003;29:703-15.
8. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD et al. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:964-71.
9. Addington J, Stowkowy J, Liu L et al. *Psychol Med* 2019;49:1670-7.

DOI:10.1002/wps.20785

(Cannon TD. *Delivering on the public health promise of the psychosis risk paradigm. World Psychiatry* 2020;19:391–392)

Alcohol y el cerebro adolescente en desarrollo

Pese a que recientemente el cannabis, el vapeo y el uso de opioides han sido objeto de atención importante por parte de los medios de comunicación, el alcohol sigue siendo, con mucho, la sustancia más consumida en todo el mundo¹. El consumo de alcohol está relacionado con una importante carga sanitaria, económica y social, y representa el 5,3% a todas las muertes en el mundo cada año. Contribuye a más de 200 afecciones médicas y es responsable del 5,1% de la carga mundial de enfermedades y alteraciones¹. El consumo excesivo de alcohol es un problema de salud pública internacional generalizado que merece mayor atención.

Desde el punto de vista histórico, la investigación sobre el consumo de alcohol se ha centrado casi exclusivamente en adultos. Una gran parte de la investigación en Estados Unidos fue financiada en hospitales de veteranos, y, por tanto, los hallazgos fueron aplicables de manera predominante a hombres caucásicos de edad avanzada. Sin embargo, en las últimas dos décadas, se ha reconocido cada vez más que los trastornos por consumo de alcohol afectan a todas las personas, independientemente de su edad, género, raza o grupo étnico.

El consumo de alcohol suele iniciarse durante la adolescencia, y los cálculos a un nivel mundial indican que el 27% de jóvenes de entre 15 y 19 años consumieron alcohol en el último mes¹. El consumo temprano de alcohol puede tener importantes implicaciones para un uso problemático en el futuro. Por ejemplo, jóvenes que comenzaron a beber antes de los 15 años de edad tienen 4 veces más probabilidades de desarrollar un trastorno por consumo de alcohol que jóvenes que no comienzan a beber hasta los 21 años. Las probabilidades de desarrollar posteriormente problemas con el alcohol se reducen en un 14% con cada año que aumenta la edad inicial de consumo². Estos hallazgos son importantes para programar la prevención y alentar a los jóvenes a retrasar su edad de inicio en el consumo, una meta más realista que los enfoques de abstinencia exclusiva que han sido consistentemente ineficaces³.

La manera y el patrón de consumo de alcohol en jóvenes pueden diferir bastante en relación con los adultos. Los jóvenes tienden a beber con menos frecuencia que los adultos, pero cuando beben, tienden a beber en cantidades mucho más considerables, generalmente en lo que se conoce como episodios de borrachera (es decir, consumir 4 o más bebidas en una ocasión para las mujeres, y 5 o más para los hombres)⁴.

Las tasas elevadas de bebida en los adolescentes, y las borracheras en particular, son preocupantes porque la adolescencia es un periodo de desarrollo, neuronal, social, emocional y cognitivo importante. Aunque los adolescentes pueden tener físicamente el aspecto de adultos, sus cerebros no suelen alcanzar la madurez adulta hasta alrededor de los 25 años⁵. Por consiguiente, cualquier alteración en el desarrollo cerebral durante este periodo crítico de crecimiento podría tener efectos duraderos.

A principios de la década de 2000, varios estudios sugirieron que existía una relación entre el consumo de alcohol y el desarrollo del cerebro. Sin embargo, debido a la naturaleza transversal de estos estudios, no estaba clara la dirección de la relación. En la última década, estudios longitudinales prospectivos han tratado de dar respuesta al interrogante de “el huevo o la gallina”: ¿fueron las anomalías neurales observadas en adolescentes con intenso consumo de bebidas alcohólicas un factor de riesgo preexistente para el inicio del consumo de alcohol, una consecuencia del intenso consumo, o ambos?

Como sería muy poco ético asignar al azar a jóvenes en grupos de “bebedores” y “no bebedores”, los estudios originales que analizaron esta cuestión eran observacionales⁶. Al inicio del estudio, solo se reclutaron jóvenes que no bebían, lo que permitió evaluar el funcionamiento cognitivo y neuronal previo al consumo de alcohol. Naturalmente, con el tiempo, algunos jóvenes comenzaron a consumir alcohol, mientras que otros permanecieron sin consumir alcohol durante la adolescencia y la juventud.

Los hallazgos de estos estudios sugieren que es tanto la gallina como el huevo: hay características neuronales y cognitivas que predicen quién inicia el consumo excesivo de alcohol durante la adolescencia y, posteriormente, el consumo excesivo de alcohol interfiere con las trayectorias de desarrollo neuronal normal⁷.

Específicamente, un peor rendimiento en las pruebas de inhibición y memoria de trabajo, un volumen cerebral más reducido de sustancia gris y blanca, y una activación cerebral alterada durante las tareas de inhibición, memoria de trabajo y procesamiento de recompensas, se han relacionado con un mayor inicio del consumo de alcohol durante la adolescencia.

Una vez que se inicia el consumo excesivo de alcohol, se producen anomalías en el desarrollo normal, que incluyen una menor inhibición y toma de decisiones, una maduración atípica de la sustancia gris y blanca, y una mayor activación cerebral durante las tareas cognitivas, pese a que el rendimiento sea similar (sugiriendo que los cerebros de los jóvenes que beben tienen “que trabajar más duro” para mantener el ritmo)⁷.

Por supuesto, el alcohol no es la única sustancia que los jóvenes suelen comenzar a consumir durante la adolescencia, o el único problema que surge durante este periodo del desarrollo. En la actualidad se están realizando estudios multicéntricos más amplios que ayudarán a desentrañar el complejo panorama del consumo concurrente de sustancias, y la naturaleza interactiva de la psicopatología, las características demográficas, los hábitos de salud y las vulnerabilidades genéticas. Estos proyectos incluyen el Desarrollo Cognitivo del Cerebro del Adolescente (ABCD, *Adolescent Brain Cognitive Development*) de Estados Unidos, y el Consorcio Nacional sobre el Alcohol y Neurodesarrollo en la Adolescencia (NCANDA, *National Consortium on Alcohol and NeuroDevelopment in Adolescence*), así como el Consorcio Europeo IMAGEN. Los hallazgos de estas investigaciones ayudarán a identificar un panorama más claro de cómo el alcohol afecta al desarrollo neuronal.

Aunque estos estudios nos ayudarán a aprender más sobre la forma en que el consumo de alcohol y otras sustancias afecta al cerebro en desarrollo, es fundamental que, como profesionales clínicos, utilicemos esta información para documentar la prevención y el tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias en el adolescente. Conocer los factores de riesgo de un futuro consumo problemático puede conformar los esfuerzos de prevención educativa, mientras que comprender los mecanismos del consumo de sustancias mejorará el tratamiento de los jóvenes.

Esto es importante, ya que se necesitan desesperadamente tratamientos más eficaces. Solo un 6% de los adolescentes y un 8% de los adultos jóvenes que cumplen los criterios para un trastorno por consumo de sustancias reciben tratamiento⁴. El estándar oro actual para el tratamiento del consumo de sustancias en adolescentes es la intervención psicosocial o “terapia de conversación” (por ejemplo, terapia cognitivo-conductual, entrevistas motivacionales y terapia

familiar)². Sin embargo, estos tratamientos solo son moderadamente efectivos, y entre un tercio y la mitad de los jóvenes vuelven a consumir sustancias en los 12 meses posteriores al tratamiento.

La utilización de los datos de las dos últimas décadas en el campo de la neurociencia sobre el efecto del consumo de sustancias en el desarrollo del cerebro podría permitir la creación enfocada de enfoques alternativos y más eficaces. Los medicamentos basados en la neurociencia y las intervenciones cognitivas que pueden contrarrestar los efectos que el alcohol ha tenido sobre el cerebro, pueden mejorar la eficacia de nuestras opciones de tratamiento actuales. Se necesitan nuevas técnicas para prevenir y tratar el trastorno por consumo de sustancias en el adolescente, para aliviar la enorme carga de salud pública relacionada con este problema a nivel internacional.

En resumen, está claro que el consumo de alcohol interfiere con el desarrollo cognitivo y neuronal durante la adolescencia. La intervención temprana tiene el potencial de prevenir la escalada del consumo de sustancias y reducir los problemas crónicos de salud física y psicológica asociados con los trastornos por consumo de sustancias en la edad adulta. Nuestra tecnología ha mejorado significativamente en las últimas dos décadas y nos ha permitido comprender mejor el impacto del consumo de alcohol

en el cerebro en desarrollo. Traducir esta información en mejores técnicas de prevención y tratamiento es clave para avanzar en este campo.

Lindsay M. Squeglia

Addiction Sciences Division, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA

1. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization, 2018.
2. Dawson DA, Goldstein RB, Chou SP et al. Alcohol Clin Exper Res 2008; 32:2149-60.
3. Marlatt GA, Witkiewitz K. Addict Behav 2002;27:867-86.
4. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Reports and detailed tables from the 2018 National Survey on Drug Use and Health. Rockville: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2018.
5. Giedd JN. J Res Adolesc 2018;28:157-9.
6. Squeglia LM, Tapert SF, Sullivan EV et al. Am J Psychiatry 2015;172:531-42.
7. Squeglia LM, Gray KM. Curr Psychiatry Rep 2016;18:46.
8. Faddus MC, Squeglia LM, Valadez EA et al. Curr Psychiatry Rep 2019;21:96.

DOI:10.1002/wps.20786

(Squeglia LM. Alcohol and the developing adolescent brain. World Psychiatry 2020;19:393-394)

Dr. Strangelove, o cómo aprendimos a dejar de preocuparnos y amar la incertidumbre

“¡Exigimos áreas de duda e incertidumbre rígidamente definidas!”¹

Si se conmemoraran las décadas de 1980 y 1990, en la breve historia de la psiquiatría, por la revolución en la taxonomía de las enfermedades mentales, la última década sería recordada por las luchas con el resultado creado con esta reforma: los silos diagnósticos como principio organizador de la asistencia a la salud mental².

Después de años de dominio de la formulación psicoanalítica, la psiquiatría adoptó el modelo médico en el DSM-III. Este fue un cambio de paradigma necesario que logró algunos de sus objetivos en mayor grado (p. ej., mayor fiabilidad, mejor comunicación entre profesionales clínicos e investigadores, sentar las bases para la investigación empírica), sin cumplir algunas de sus promesas (p. ej., validez y descubrimiento de los orígenes [biológicos] de las enfermedades mentales).

En los últimos años se ha observado una creciente insatisfacción con el DSM. Los investigadores han criticado su esencia atórica y agnóstica, sin hacer referencia a conceptos “basados en el cerebro” o constructos “psicológicos”. Los profesionales clínicos se han quejado de la falta de utilidad clínica significativa para el manejo de casos y la selección de tratamientos, y muchos casos clínicos observados caen dentro de varias categorías diagnósticas o no encajan fácilmente en ninguna. Los pacientes y sus familias han objetado el procedimiento reduccionista “mecánico” que ignora al individuo. Lo que alguna vez se celebró como revolución se ha convertido en el chivo expiatorio, el culpable de, casi, todos nuestros fracasos.

¿Tenemos una estrategia para la salida real de esta tragedia griega? La paradoja es que no logramos generar nuevos conocimientos en un sistema que es irremplazable sin nuevos conocimientos. Dado que la investigación y la práctica clínica tienen diferentes necesidades y prioridades, recientemente se han propuesto varios modelos alternativos: los Criterios de Dominio de Investigación (RDoC, Research Domain Criteria) orientados a la investigación; el enfoque de redes, impulsado por el modelo hacia la psicopatología; la Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP), de uso múltiple; y la estadificación clínica transdiagnóstica utilitaria. En este breve artículo, seguiremos un enfoque pragmático e intentaremos debatir cómo podemos al menos mitigar el problema de los silos diagnósticos en la práctica clínica aplicando algunos ajustes hasta que establezcamos un mejor sistema de diagnóstico, idealmente una taxonomía basada en la etiopatogenia.

Se debe tolerar la incertidumbre para abrazar la pluripotencia. En contraste con la cultura de la ciencia, en que la confianza absoluta se considera un pecado capital, la cultura de la medicina a menudo no reconoce la incertidumbre: hipótesis (científicas) vs. diagnósticos (prácticos)³. No importa que la incertidumbre esté profundamente arraigada, la psiquiatría no es una excepción. La psicopatología temprana consiste en una mezcla pluripotente de expresiones fenotípicas que siguen diversas trayectorias que desafían los diagnósticos tradicionales. Sin embargo, la psiquiatría ha construido modelos compartimentados siguiendo el modelo de los silos diagnósticos tradicionales, como el concepto clínico de alto riesgo^{4,5}. Más recientemente, se ha introducido el modelo de estadificación clínica transdiagnóstico para captar la heterogeneidad

en los resultados clínicos y funcionales, con el fin de mejorar la predicción y prevención de la progresión de la enfermedad⁶.

En comparación con RDoC y HiTOP, el modelo de estadificación clínica transdiagnóstica parece estar motivado por una mentalidad pragmática clínicamente orientada y, por lo tanto, puede integrarse fácil y rápidamente en la práctica clínica actual y, posteriormente, aplicarse en proyectos de mejora de la calidad para evaluar y mejorar de forma iterativa la práctica en los servicios de salud mental para jóvenes. Sin embargo, hay importantes salvedades en este modelo que requieren un análisis más profundo.

En primer lugar, representa otra categorización (en el dominio temporal), cuyos límites quedan por determinar, con referencias implícitas a la distinción etiológica y la relevancia clínica, para las que no existen más pruebas –o deberían existir *a priori*– que para la categorización tradicional. En segundo lugar, y más importante, la estructura y la semántica nos recuerdan instantáneamente al cáncer. El sistema de estadificación debería permitir un cambio bidireccional (hacia arriba y hacia abajo) entre las etapas en contraposición al modelo de progresión propuesto actualmente (unidireccional). En este sentido, el modelo de estadificación actual implica que el sufrimiento mental carece de plasticidad. Esta es una suposición sólida que es difícil de respaldar con la evidencia científica actual. Además, el modelo de progresión transdiagnóstico no sería práctico, dado que una cuarta parte de la población acabaría llegando al menos al estadio 2 transdiagnóstico, aunque el uso del sistema de estadificación clínica se esté limitando al grupo de edad de 12 a 25 años⁷. Además, muchos estarían de acuerdo en que deberíamos evitar asociar los trastornos mentales con el cáncer, ya que agregaría más connotaciones negativas –imaginémonos utilizar la terminología de estadificación para comunicarnos con pacientes jóvenes y sus familias. Sin embargo, el sistema de estadificación puede al menos ayudar hasta cierto punto a superar los silos diagnósticos en la práctica.

Se debería reducir la cantidad para aumentar la utilidad. Ningún sistema de clasificación actual afirma que las categorías diagnósticas sean representativas de verdaderas entidades definidas; sin embargo, los diagnósticos se han materializado con el tiempo. Además, el número de categorías de trastornos mentales ha aumentado con cada nueva edición del DSM –la denominada inflación diagnóstica– aunque la evidencia acumulada muestra que los trastornos mentales carecen de límites claros, con abundante superposición fenotípica y etiopatogénica. Es cuestionable la frecuencia con la que se utilizan muchas de estas categorías en la práctica clínica habitual. Los diagnósticos de trastornos de amplio espectro, como el trastorno del espectro de psicosis, enriquecidos con una evaluación dimensional transdiagnóstica de los síntomas y el funcionamiento, pueden ser suficientes⁸.

Se debe caracterizar para personalizar. La psiquiatría debería asumir sus limitaciones y singularidad en medicina y volver a sus raíces ubicando a la “persona” en el centro. La llegada del DSM ha devaluado la caracterización clínica y ha reducido inadvertidamente la formulación de casos a un procedimiento operativo estándar, fácil pero insuficiente. Como se comentó en una revisión reciente⁹, deberíamos “no quedarnos solo en las palabras” para una mejor

caracterización clínica, que debería ir más allá de una mera lista de verificación de síntomas. La psiquiatría, como otras ramas de la medicina, es una forma de arte de aplicación práctica de la ciencia. El arte clásico de la psiquiatría no ha sido “genial” durante mucho tiempo; no obstante, el enfoque del plan de estudios de formación en psiquiatría “clínica” debería centrarse en las habilidades para la entrevista psiquiátrica y en el razonamiento clínico basado en la caracterización, hasta que la investigación proporcione algoritmos que puedan respaldar o automatizar partes del razonamiento clínico.

Se debería colaborar para alternar. La psiquiatría académica debería invitar a una amplia gama de interesados (por ejemplo, pacientes, sus familias, cuidadores, profesionales de la salud mental y responsables políticos) a participar activamente en este proceso desde el principio, identificando aspectos clave y proponiendo soluciones para satisfacer las necesidades de nuestra sociedad.

Hasta que se proporcione evidencia convincente, es poco probable que el sistema de clasificación actual sea reemplazado por las alternativas propuestas para su uso en la práctica clínica. Mientras tanto, los ajustes antes señalados pueden ayudar a superar los problemas que surgen de los silos diagnósticos en psiquiatría.

Sinan Guloksuz^{1,2}, Jim van Os^{1,3,4}

¹Department of Psychiatry and Neuropsychology, School of Mental Health and Neuroscience, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands; ²Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA; ³Department of Psychiatry, Brain Centre Rudolf Magnus, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ⁴Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, King's College London, London, UK

1. Adams D. The hitchhiker's guide to the galaxy. New York: Pocket Books, 1981.
2. van Os J, Guloksuz S, Vijn TW et al. World Psychiatry 2019;18:88-96.
3. Simpkin AL, Schwartzstein RM. N Engl J Med 2016;375:1713-5.
4. van Os J, Guloksuz S. World Psychiatry 2017;16:200-6.
5. Guloksuz S, Pries L, Have M et al. World Psychiatry 2020;19:199-205.
6. Shah JL, Scott J, McGorry PD et al. World Psychiatry 2020;19:233-42.
7. Merikangas KR, He J, Burstein M et al. J Am Acad Child Psychol 2010;49:980-9.
8. Guloksuz S, van Os J. Psychol Med 2017;48:229-44.
9. Maj M. Ann Gen Psychiatry 2020;19:27.

DOI:10.1002/wps.20794

(Guloksuz S, van Os J. Dr. Strangelove, or how we learned to stop worrying and love uncertainty. World Psychiatry 2020;19:395-396)

Manejo de los trastornos duales: declaración de la Red Científica Informal, Comisión de Estupefacientes de la ONU

Desde 2015, la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) - Red Científica Informal de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se ha esforzado por llevar la voz de la ciencia en lo que respecta al tratamiento y la atención de los trastornos por consumo de drogas, para informar los debates críticos en la Comisión de Estupefacientes, el organismo de formulación de políticas de las Naciones Unidas (ONU) con responsabilidad principal en materia de control de drogas. En los últimos años, las dimensiones de salud pública del problema mundial de las drogas, incluida la prevención y tratamiento de los trastornos por consumo de drogas, se han vuelto prominentes en los debates políticos dentro del sistema de las Naciones Unidas¹.

Los trastornos por consumo de drogas pueden tener consecuencias devastadoras para las personas afectadas, sus familias y comunidades. Están asociados con la pérdida de productividad, problemas de seguridad, delincuencia y una infinidad de consecuencias sociales y de salud negativas. El cuidado y tratamiento de personas con trastornos por consumo de drogas cobra un alto precio en las redes de salud pública de los Estados Miembros de la ONU. La disponibilidad de tratamientos efectivos para estos trastornos es muy limitada y dista mucho de alcanzar el objetivo de cobertura universal de salud establecida en los Objetivos de Desarrollo Sostenible para 2030.

Esta situación se exacerba más por la frecuente coexistencia de trastornos por consumo de drogas con otras afecciones de salud mental (trastornos duales)², un fenómeno asociado con aumentos de los ingresos en los servicios de urgencias³ y hospitalizaciones psiquiátricas⁴, mayor riesgo de recaída en el consumo de drogas⁵ y mayor probabilidad de muertes prematuras⁶, incluidas las provocadas por suicidio⁷. El impacto individual, social y en la salud pública de los trastornos duales es muy alto, y se requiere una respuesta multidisciplinar e integral a las necesidades de las personas con estos trastornos. Lamentablemente, existen muchas lagunas en el sistema mundial, que no está preparado para afrontar este desafío.

La falta de atención se debe en parte a la falta de capacitación de los profesionales clínicos sobre cómo diagnosticar y tratar los

trastornos duales, así como a la diferenciación estructural y falta de coordinación, en muchos países, entre los programas para tratar los trastornos por consumo de drogas y los destinados a tratar enfermedades mentales. Otros factores que contribuyen son el “ofuscamiento diagnóstico”⁸, por el cual la morbilidad de los individuos que padecen un trastorno por consumo de drogas y una enfermedad mental concomitante, suele atribuirse al primero, potencialmente descuidando la contribución de los trastornos de salud mental (y somáticos). Tal negligencia se debe en parte al sesgo implícito y la discriminación hacia los trastornos por consumo de drogas y la falta de familiaridad del profesional con el trastorno que recibe la atribución.

Otro factor que contribuye es el “síndrome de la puerta equivocada”⁹, que denota la dificultad, no solo para tratar, sino también para diagnosticar los trastornos por consumo de drogas en los servicios de tratamiento mental y médico, y viceversa. Además, las personas con trastornos duales suelen excluirse de estudios sobre la efectividad de las intervenciones terapéuticas, lo que dificulta el desarrollo de recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento de estos pacientes.

Los ejemplos resaltados anteriormente son solo algunos de los muchos desafíos sistémicos que la Red Científica Informal consideró durante sus recientes debates para elaborar una guía basada en la evidencia para los sistemas nacionales de salud interesados en desarrollar intervenciones coordinadas a nivel de sistemas múltiples, para abordar las necesidades no cubiertas de las personas afectadas por trastornos duales.

Las siguientes recomendaciones reflejan el consenso unánime alcanzado por los miembros de la Red durante esos debates:

- Los trastornos duales deben abordarse como parte integral de la cobertura de salud universal.
- Los encargados de formular políticas deben diseñar estrategias para abordar los factores biopsicosociales comunes que se asocian con el desarrollo de trastornos duales.
- La elevada prevalencia y discapacidad relacionada de los trastornos duales exigen la intervención activa de los responsables

políticos a nivel de sistemas y la promoción activa por los profesionales sanitarios.

- Los proveedores de servicios deben estar capacitados en el manejo de trastornos duales y debe otorgarse suficiente apoyo económico para este propósito.
- La detección sistemática de otros trastornos mentales a través de instrumentos validados por profesionales sanitarios capacitados es un componente esencial de una atención adecuada a personas con trastornos por consumo de drogas.
- Debe proporcionarse disponibilidad y accesibilidad a un tratamiento adecuado, independientemente del punto de entrada en los sistemas de atención, de acuerdo con el principio de “no hay puerta equivocada”.
- Se requiere conocimiento basado en el género y sexo, y un enfoque libre de estigma para el tratamiento eficaz de los trastornos duales.
- Se requieren intervenciones específicas por edad en todas las etapas de la vida, especialmente para menores y ancianos.
- Las intervenciones de prevención basadas en la ciencia que abordan factores de riesgo comunes, como la adversidad en la vida temprana, deben estar disponibles para niños con trastornos duales que viven con padres y/o cuidadores.
- También se debe prestar atención a otras poblaciones en riesgo y vulnerables, de acuerdo con las necesidades locales.
- Debe garantizarse el acceso a los servicios para trastornos duales en el sistema de justicia penal, en particular en ámbitos penitenciarios, centros de detención de jóvenes o correccionales.
- Se debe fomentar la recogida y análisis de datos para vigilar la magnitud del problema, la calidad de la atención y los resultados de las políticas e intervenciones.
- La implementación y ampliación de intervenciones efectivas y eficientes, teniendo en cuenta las especificidades culturales y del país, es una prioridad.

- Por último, la Red Científica Informal insta a los Estados Miembros de la ONU a seguir apoyando la investigación científica sobre intervenciones nuevas y mejoradas para prevenir y tratar efectivamente las comorbilidades psiquiátricas en personas con trastornos por consumo de drogas.

Nora D. Volkow¹, Marta Torrens², Vladimir Poznyak³, Elizabeth Sáenz⁴, Anja Busse⁴, Wataru Kashino⁴, Dzmitry Krupchanka³, Devora Kestel³, Giovanna Campello⁴, Gilberto Gerra⁴

¹National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA; ²Addiction Programme, Institute of Neuropsychiatry and Addictions, Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona, Spain; ³Department of Mental Health and Substance Use, World Health Organization, Geneva, Switzerland; ⁴United Nations Office on Drugs and Crime, Drug Prevention and Health Branch, Vienna, Austria

V. Poznyak, D. Krupchanka y D. Kestel son miembros del personal de la OMS. E. Sáenz, A. Busse, W. Kashino, G. Campello y G. Gerra son miembros del personal de la UNODC. Los autores son los únicos responsables de las opiniones expresadas en esta carta y no necesariamente representan las decisiones o políticas de la OMS y la UNODC.

1. United Nations Office on Drugs and Crime. Outcome document of the 2016 United Nations General Assembly special session on the world drug problem. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime, 2016.
2. National Institute on Drug Abuse. Comorbidity: addiction and other mental illnesses. Bethesda: National Institute on Drug Abuse, 2010.
3. Schmoll S, Boyer L, Henry JM et al. *Encephale* 2015;41:123-9.
4. Stahler GJ, Mennis J, Cotlar R et al. *Am J Psychiatry* 2009;166:1258-68.
5. Samet S, Fenton MC, Nunes E et al. *Addiction* 2013;108:115-23.
6. Fridell M, Backstrom M, Hesse M et al. *BMC Psychiatry* 2019;19:150.
7. Szman N, Lopez-Castroman J, Arias F et al. *Subst Use Misuse* 2012;47:383-9.
8. Stoklosa H, MacGibbon M, Stoklosa J. *AMA J Ethics* 2017;19:23-34.
9. Szman N, Martínez-Raga J, Baler R et al. *Salud Mental* 2017;40:245-7.

DOI:10.1002/wps.20796

(Volkow ND, Torrens M, Poznyak V, Sáenz E, Busse A, Kashino W et al. *Managing dual disorders: a statement by the Informal Scientific Network, UN Commission on Narcotic Drugs. World Psychiatry* 2020;19:396-397)

Un seguimiento de 16 años a pacientes con enfermedades mentales graves y trastorno por consumo de sustancias concurrente

Las personas con enfermedades mentales graves, como esquizofrenia y trastorno bipolar, tienen tasas elevadas de trastornos concomitantes por consumo de sustancias (en torno a un 41% en muchos estudios)¹. Los pacientes con estos trastornos concomitantes son propensos a una gama de resultados adversos a corto plazo: recaídas, hospitalizaciones, violencia, falta de vivienda, encarcelamiento, problemas familiares, suicidio y enfermedades médicas graves como VIH y hepatitis C². Pese a estos indicadores de pronóstico negativo, en pocos estudios se ha abordado la evolución a largo plazo de pacientes con trastornos concomitantes.

Anteriormente informamos sobre una cohorte de estos pacientes en New Hampshire que fueron objeto de seguimiento prospectivo durante 10 años^{3,4}. Nuestro estudio de seguimiento mostró que aquellos que evitaron la mortalidad temprana tendían a mejorar de manera constante con el tiempo, no solo en lo que respecta a síntomas psiquiátricos y abuso de sustancias, sino también en áreas funcionales como vida independiente y empleo. El presente estudio amplía el seguimiento de la cohorte de New Hampshire a 16 años.

Una beca de la Fundación Robert Wood Johnson facilitó la implementación de servicios de tratamiento integrados para pacien-

tes con trastornos concomitantes en Nueva Hampshire en 1988. Los servicios integrados incluyeron tratamiento residencial de diagnóstico dual, equipos asertivos de tratamiento comunitario, grupos de diagnóstico dual, capacitación en manejo de enfermedades, psicoeducación familiar, apoyo al empleo y otras prácticas basadas en la evidencia. Una beca posterior del *National Institute of Mental Health* amplió el seguimiento prospectivo de estos pacientes hasta los 16 años.

Al inicio, y cada año a partir de entonces, nuestros entrevistadores evaluaron 223 adultos con enfermedades mentales graves concurrentes (espectro de la esquizofrenia o trastorno bipolar) y trastorno por uso de sustancias (predominantemente alcohol y cannabis) en New Hampshire, estado rural del noreste de Estados Unidos. Utilizamos medidas estandarizadas descritas con detalle en otro apartado³, para evaluar diagnósticos, síntomas psiquiátricos, abuso de sustancias, vida independiente, empleo competitivo, apoyos sociales y calidad de vida.

Definimos los resultados de la recuperación dicotómica de la siguiente manera: a) síntomas psiquiátricos: ninguna subescala de la Escala Breve para la Evaluación Psiquiátrica con una puntuación

promedio superior a 3; b) abuso de sustancias: ningún consumo en el último mes y buscar la abstinencia a largo plazo; c) vida independiente: vivir de manera independiente y responsabilizarse de pagar el alquiler y de la toma de decisiones para la vivienda; d) empleo competitivo: trabajar en un empleo regular en un entorno integrado y ganar al menos el salario mínimo, con un contrato con el individuo en lugar de con una agencia de servicios sociales; e) apoyo social: contactos periódicos con amigos que no abusan de sustancias; y f) calidad de vida: expresar satisfacción general con la propia vida (>5 en la calificación de satisfacción global de 7 puntos del Inventario de Calidad de Vida).

Al inicio del estudio, los 223 pacientes eran predominantemente jóvenes (edad promedio 34,4 años), hombres (74%), caucásicos (96%) y nunca se habían casado (61%). Desde el punto de vista diagnóstico, un 74% tenía trastornos del espectro de la esquizofrenia y un 26% trastorno bipolar. Las sustancias de abuso más comunes fueron alcohol, *cannabis* y cocaína. En el seguimiento a 16 años, 42 pacientes (19%) del grupo de estudio había fallecido, 60 (27%) se habían perdido o habían abandonado, y 121 (54%) permanecían en el estudio. Por consiguiente, el seguimiento a 16 años de 121 pacientes incluyó un 54% del grupo de estudio original y un 81% de los pacientes supervivientes. El análisis de deserción mostró que solo la mayor edad predijo una mortalidad temprana.

La proporción de pacientes en recuperación en cada una de nuestras seis medidas se incrementó de manera constante y significativa en el curso de los 16 años, incluido el intervalo entre 10 y 16 años. Para cada variable, los resultados (mejoría reflejada por la tendencia temporal) de los modelos lineales de efectos mixtos fueron significativos con una $p < 0,001$ (estimación = 0,014 para síntomas psiquiátricos; 0,037 para abuso de sustancias; 0,018 para vida independiente; 0,009 para empleo competitivo; 0,017 para apoyo social; y 0,012 para calidad de vida). La proporción de participantes con vida independiente aumentó de menos del 40% en los primeros 3 años hasta más del 65% en los últimos 3 años, y la proporción en la recuperación por abuso de sustancias aumentó de menos del 30% en los primeros 3 años a más del 65% en los últimos 3 años.

En consecuencia, estos pacientes con enfermedades mentales graves y trastorno por consumo de sustancias concurrentes, a pesar de tener una adaptación deficiente y numerosos factores de riesgo al inicio, tendieron a mejorar de manera constante y alcanzar resultados de recuperación multidimensionales durante muchos años, siempre y cuando no sucumbieran a una mortalidad temprana. La recuperación abarcaba no solo dominios clínicos, como síntomas psiquiátricos y abuso de sustancias, sino también dominios funcionales, como vida independiente, apoyo social y empleo. La calidad de vida también mejoró.

La interpretación más detallada de estos hallazgos es que la evolución de los pacientes con trastornos concurrentes que reciben tratamientos basados en la evidencia implica mejoras graduales pero sustanciales a lo largo de muchos años. Estos pacientes a menudo parecen estar extremadamente deteriorados en las primeras etapas de los trastornos concurrentes, tal vez porque los trastornos se exacerban entre sí. Por ejemplo, los pacientes que consumen drogas ilegales a menudo dejan de utilizar medicamentos antipsicóticos, y la psicosis suele interferir con la participación en tratamientos por abuso de sustancias. Estas dos interacciones incrementan los riesgos de resultados negativos. No obstante, estos pacientes tienden a recuperarse en el curso de muchos años.

Esta interpretación es consistente con los estudios a largo plazo de individuos con trastornos mentales graves, según documenta-

ron E. Bleuler⁵ hace más de 100 años y más recientemente otros autores⁶. Estudios a largo plazo de individuos con trastorno por uso de sustancias también han documentado una tendencia hacia la recuperación⁷.

Varias salvedades merecen mención. Nuestra cohorte de New Hampshire pudo haber respondido a servicios de tratamiento inusualmente intensos del trastorno dual, que estaban muy extendidos en el estado debido a una serie de proyectos de investigación federales y apoyo de políticas de los líderes locales. A partir de la década de 1980, se desarrollaron constantemente tratamientos efectivos para pacientes con trastornos concurrentes⁸. Las intervenciones más efectivas, como el tratamiento residencial, los grupos de pares y el tratamiento comunitario asertivo estuvieron disponibles en New Hampshire durante este periodo. Todos estos elementos podrían limitar la posibilidad de generalizar los hallazgos aquí reportados.

Los pacientes podrían también haberse beneficiado del entorno relativamente rural y benigno de New Hampshire, aunque encontramos resultados positivos similares en el curso de varios años en un estudio de diagnóstico dual urbano⁹. La deserción diferencial podría haber influido en los resultados, porque los pacientes con enfermedades más graves pueden haber abandonado o muerto antes, aunque esta interpretación no fue respaldada por nuestro análisis de deserción. Además, las drogas de abuso específicas cambian con el tiempo: el aumento actual de la prevalencia del abuso de metanfetaminas y opioides en los Estados Unidos puede estar produciendo tasas más altas de resultados negativos.

En resumen, los pacientes con enfermedades mentales graves (trastornos del espectro de la esquizofrenia y trastorno bipolar) y trastornos por consumo de sustancias concurrentes (principalmente alcohol y *cannabis*) están mal ajustados y tienen un alto riesgo de resultados negativos a corto plazo. Sin embargo, tienden a mejorar de manera constante durante muchos años si evitan la mortalidad temprana. Es probable que la participación en tratamientos integrados basados en la evidencia para los trastornos duales contribuya a los resultados de la recuperación. Estos resultados positivos a largo plazo deberían ser un mensaje de esperanza para pacientes, familias y profesionales clínicos, y un incentivo para desarrollar e implementar tratamientos integrados para pacientes con enfermedades mentales graves y trastornos por consumo de sustancias concurrentes.

Robert E. Drake¹, Haiyi Xie², Gregory J. McHugo²

¹Westat, Lebanon, NH, USA; ²Geisel School of Medicine at Dartmouth, Hanover, NH, USA

Este estudio fue financiado por el US National Institute of Mental Health (beca número R01-MH59383).

1. Hunt GE, Large MM, Cleary M et al. Drug Alcohol Dep 2018;191:234-58.
2. Dixon L. Schizophr Res 1999;35(Suppl. 1):S93-100.
3. Drake RE, McHugo GJ, Xie H et al. Schizophr Bull 2006;32:464-73.
4. Xie H, Drake RE, McHugo GJ et al. J Subst Abuse Treat 2012;39:132-40.
5. Bleuler E. Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Leipzig: Deuticke, 1911.
6. Fenton WS, McGlashan TH. Arch Gen Psychiatry 1991;48:969-77.
7. Vaillant GE. Natural history of alcoholism revisited, 2nd ed. Cambridge: Harvard University Press, 1995.
8. Drake RE, O'Neal EL, Wallach MA. J Subst Abuse Treat 2008;34:123-38.
9. Drake RE, Luciano A, Mueser K et al. Schizophr Bull 2015;168:742-8.

DOI:10.1002/wps.20793

(Drake RE, Xie H, McHugo GJ. A 16-year follow-up of patients with serious mental illness and co-occurring substance use disorder. World Psychiatry 2020;19:397-398)

Hikikomori: una necesidad oculta de salud mental tras la pandemia de COVID-19

A medida que se relajen las medidas de confinamiento en varios países, el retorno a una vida con circunstancias económicas y sociales dramáticamente modificadas planteará importantes retos para la salud mental¹. Los datos iniciales de prevalencia en la población provenientes de China indican que la pandemia de COVID-19 puede inducir un aumento de cinco veces en problemas como ansiedad y depresión². Sin embargo, estas estimaciones pasarán por alto a las personas que se mantienen socialmente aisladas pero que no son detectadas por los servicios porque una característica definitoria de su trastorno es el deseo de volverse invisibles para la sociedad. Ya conocemos algo de la fenomenología y costos sociales de este problema a través de estudios del síndrome conocido como hikikomori^{3,4}.

Hikikomori es un término japonés, compuesto por el verbo hiki, “aislarse”, y komori, que significa “estar dentro”. Se introdujo por primera vez en la década de 1990 para describir a jóvenes que mostraban un aislamiento social extremo y prolongado, y un rechazo a los convencionalismos sociales, como la obtención de una educación y el desarrollo de una carrera profesional³. Actualmente se considera un fenómeno sociocultural de salud mental, más que una enfermedad mental típica, pero los datos de prevalencia de la población indican que se trata de un problema importante de salud pública.

La Oficina del Gabinete de Japón calcula que existen más de 1,1 millones de personas con hikikomori en Japón, y actualmente hay un reconocimiento cada vez mayor del fenotipo hikikomori en otros países y culturas^{4,5}. A medida que ha aumentado el reconocimiento internacional, se ha producido un debate sobre la relación del hikikomori con los trastornos del espectro autista, trastornos del estado de ánimo, ansiedad social y agorafobia⁴. Sin embargo, la característica diagnóstica principal es que la persona afectada se ha aislado físicamente en su casa durante al menos 6 meses, sin relaciones sociales significativas, con un deterioro funcional significativo y angustia⁴.

Aunque muchas personas saldrán con gusto del confinamiento obligatorio, las que tienen riesgo de hikikomori optarán por no volver a llevar su vida previa al COVID-19. Datos de diferentes culturas muestran que el inicio típico de hikikomori es al final de la adolescencia y al inicio de la edad adulta, a menudo tras una experiencia de vergüenza o eventos de rechazo relevantes desde el punto de vista sociocultural (por ejemplo, suspender exámenes académicos clave, no lograr un puesto deseado de trabajo). Las personas hikikomori evitan la repetición del trauma al optar por salirse del camino normativo establecido para ellos por la sociedad³⁻⁵.

A raíz de la pandemia de COVID-19, muchos jóvenes enfrentarán metas y aspiraciones drásticamente modificadas y serán altamente vulnerables a los impactos derivados del empleo precario y la vulnerabilidad económica. Muchos casos japoneses de hikikomori se consideran producto de las recesiones económicas de la década de los 90, que restringieron severamente las oportunidades de empleo. Es probable que las consecuencias económicas y sociales generalizadas del COVID-19 superen con creces cualquier impacto en las perspectivas de los jóvenes durante generaciones.

Mientras escribimos, el Reino Unido ha estado en situación de confinamiento durante más de tres meses. En circunstancias

diferentes a la pandemia, el aislamiento social durante tres meses equivaldría a la etapa pre-hikikomori, a la mitad del mínimo de seis meses de aislamiento social extremo propuesto para un diagnóstico completo. Esta fase a veces es recordada, por quienes continúan desarrollando hikikomori, como un periodo de consuelo, en el que ya no estaban expuestos al trauma que desencadenó el aislamiento social.

No responder a las necesidades de este grupo resultará enormemente costoso. Los estudios transnacionales de hikikomori muestran que sin intervención, el periodo de aislamiento puede prolongarse durante años y, en algunos casos, toda la vida adulta. Japón ha tenido ahora tres décadas de seguimiento de la trayectoria epidemiológica de hikikomori, y muchos de los afectados han comenzado a sobrevivir a sus padres. A medida que se relajen gradualmente las medidas de confinamiento, entramos en un periodo crítico para identificar y evitar que aquellos que son vulnerables sigan la trayectoria clásica del hikikomori.

Debido a que las personas con formas más leves de hikikomori pueden salir de casa por razones no sociales dos o tres veces a la semana⁴, las reglas de distanciamiento social por COVID-19 pueden permitirles “escondersse a plena vista”. Esto complica distinguir entre la adaptación conductual al confinamiento y los intentos de volverse invisible para la sociedad como forma de minimizar un mayor trauma mental. Aspirar a la muerte social y evitar la muerte física es una característica fundamental de las personas con hikikomori: quieren que la sociedad se olvide de ellos, pero no pueden olvidar a la sociedad⁵. Muchos de ellos seguirán observando pasivamente el mundo a través de juegos online y de las redes sociales; y, mientras los padres se aseguren de que se satisfacen las necesidades básicas vitales de sus hijos, habrá pocos factores desencadenantes naturales para la búsqueda de ayuda. La atención terapéutica externa suele tardar años y, por lo general, la activa un padre después de una crisis. Abordar este tipo de problema en gran parte invisible requerirá vías adaptadas de búsqueda de ayuda.

Esto es ahora un problema global. Hikikomori se ha descrito en diversas culturas y niveles de ingresos per capita^{3,4,6}. Al igual que en muchos problemas de funcionamiento adaptativo, las personas con riesgo elevado incluirán aquellas con problemas de salud mental preexistentes, personas afectadas por experiencias adversas en la infancia⁷, además de aquellas cuya trayectoria vital se ha visto gravemente desestabilizada por la pandemia. Existe una necesidad clara y urgente de un esfuerzo proactivo y multidisciplinario para responder a las consecuencias de la pandemia de COVID-19 en la salud mental⁸. Pero, debido a la naturaleza invisible del hikikomori, es poco probable que funcionen las vías convencionales de atención. Más bien, se necesitará la colaboración coordinada de múltiples organismos para identificar a aquellos en riesgo de continuar el “confinamiento”, en vez de reintegrarse a sus roles previos a la pandemia.

La vigilancia del absentismo escolar o la falta de reincorporación al trabajo o a la formación pueden señalar la necesidad de un acercamiento para comprobar si existe un retraimiento social problemático. Se debe aprovechar el mayor uso de opciones digitales para acceder a los servicios de atención médica y social para proporcionar nuevas formas de encontrar y apoyar a las nuevas personas con hikikomori antes de que se arraiguen demasiado.

La experiencia en Japón sugiere que la creación de redes de pares digitales puede mejorar significativamente el compromiso con las fuentes de ayuda y recuperación.

Los tratamientos psicológicos mediante realidad virtual y administrados por medios digitales también pueden ser particularmente adecuados para este grupo, cuyo medio preferido de acceder al mundo es internet. Finalmente, las campañas públicas de salud mental a través de medios digitales pueden resultar particularmente efectivas para llegar a potenciales personas hikikomori y sus familias a fin de aprovechar al máximo el conocido interés en las actividades online de este grupo. La inversión en la detección y apoyo de nuevas personas con hikikomori debe agregarse a la creciente lista de prioridades en investigación y tratamiento de salud mental en la era posterior al COVID-19.

Maki Rooksby¹, Tadaaki Furuhashi², Hamish J. McLeod³

¹Institute of Neuroscience and Psychology, University of Glasgow, Glasgow, UK; ²Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan; ³Institute of Health and Wellbeing, University of Glasgow, Glasgow, UK

1. Adhanom Ghebreyesus T. *World Psychiatry* 2020;19:129-30.
2. Li J, Yang Z, Qiu H et al. *World Psychiatry* 2020;19:249-50.
3. Saito T, Angles J. Hikikomori: adolescence without end. Minneapolis: University of Minnesota Press, 2013.
4. Kato TA, Kanba S, Teo AR. *World Psychiatry* 2020;19:116-7.
5. Furuhashi T, Bacqué M-F. *Études sur la Mort* 2017;150:113-24.
6. Teo AR, Fettes MD, Stufflebam K et al. *Int J Soc Psychiatry* 2015;61:64-72.
7. Cuartas J. *Psychol Trauma* 2020;12(Suppl. 1):S195-6.
8. Holmes EA, O'Connor RC, Perry VH et al. *Lancet Psychiatry* 2020;7:547-60.

DOI:10.1002/wps.20804

(Rooksby M, Furuhashi T, McLeod HJ. Hikikomori: a hidden mental health need following the COVID-19 pandemic. *World Psychiatry* 2020;19:399-400)

La estructura de red del trastorno por estrés postraumático complejo según la CIE-11 en diferentes sucesos traumáticos de la vida

La CIE-11 describe el trastorno por estrés postraumático complejo (TEPT-C) como una entidad que consta de seis grupos de síntomas: revivir el trauma en el presente, evitar recuerdos traumáticos, sensación de amenaza actual, desregulación afectiva, autoconcepto negativo y relaciones alteradas¹.

El enfoque de red estima y cuantifica las asociaciones específicas de síntomas, y los síntomas que tienen muchas y/o fuertes asociaciones se consideran muy importantes para una red. En teoría, los síntomas más centrales deberían reflejar los aspectos más significativos de un trastorno, y potencialmente, los objetivos de tratamiento más importantes. Considerando que la exposición a un evento traumático de la vida es una característica definitoria de TEPT-C, es importante explorar si la expresión de síntomas del TEPT-C varía dependiendo del tipo de trauma.

Utilizamos el análisis de redes para: a) examinar la validez estructural del TEPT-C a través de seis experiencias diferentes de índice traumático (muerte inesperada de un ser querido, agresión física o sexual, accidente potencialmente mortal, enfermedad potencialmente letal, desastre natural, politraumatización en la infancia); y b) revisar las diferencias en la importancia general (es decir, la centralidad) de los grupos de síntomas específicos en los seis sucesos traumáticos indicados.

Se obtuvieron datos de encuestas de la población general en Estados Unidos (N=1.839), Reino Unido (N=1.051), Israel (N=1.003) y República de Irlanda (N=1.020). En cada caso, los participantes fueron reclutados de paneles de investigación en línea existentes que son representativos de la población general de cada país. En total, 4.913 adultos participaron en las cuatro muestras. Su edad media fue 44,9±15,0 años (rango 18-90 años) y el 60,5% eran mujeres. También se combinaron los datos clínicos de tres cohortes de clientes (N=588, media de edad 39,6±12,2 años, 54% mujeres) reclutados de un centro nacional de servicios de atención al trauma en Escocia.

La exposición traumática se midió utilizando la Lista de Verificación de Eventos Vitales (*Life Events Checklist*) para el DSM-5² o la Medida Internacional de Exposición al Trauma (*International Trauma Exposure Measure*)³. También se utilizó el Cuestionario de Trauma en la Infancia (*Childhood Trauma Questionnaire*)⁴ en las muestras clínicas para medir la exposición al trauma infantil. Se evaluaron los síntomas de TEPT-C utili-

zando el Cuestionario Internacional de Trauma (*International Trauma Questionnaire*)⁵.

Participantes de las muestras de la comunidad se clasificaron en seis grupos en función de su índice de trauma: muerte inesperada de un ser querido (28,4%; N=1.393), agresión física/sexual (19,3%; N=949), accidente potencialmente mortal (15,2%; N=745), enfermedad potencialmente letal (8,3%; N=409) y desastres naturales (6,2%; N=307). Todos los participantes de la muestra clínica informaron de múltiples eventos traumáticos en su vida durante la infancia y, por tanto, se clasificaron en el grupo de politraumatización infantil.

Las redes de síntomas se estimaron por separado en cada submuestra de trauma con el software *R-package Isingfit*, utilizando el valor de hiperparámetro predeterminado de 0,25. Se visualizaron las redes resultantes utilizando el programa *R-package qgraph*⁶. Este paquete visualiza redes como nodos (puntos en el espacio que reflejan síntomas) y conectores (líneas que conectan los nodos, indicando la presencia, dirección y fuerza de las asociaciones). Se determinó la importancia/influencia global de cada nodo sintomático utilizando la medida de centralidad de la influencia esperada (IE). La IE se calcula sumando los pesos de los conectores de un determinado nodo y, por tanto, proporciona un indicio de la influencia directa de un nodo sobre el resto de nodos en una red determinada⁷. Evaluamos las diferencias significativas en IE en los grupos de trauma utilizando pruebas de permutación no paramétricas⁸.

Las redes, los valores de IE y los resultados de las pruebas de permutación están disponibles en <https://www.traumameasuresglobal.com/na2020>. Los valores de IE fueron muy variables en los diferentes grupos, indicando que los grupos de síntomas específicos tenían diferente relevancia dependiendo del índice de trauma. Esto fue respaldado por las pruebas de permutación, con un 31% de los valores de IE difiriendo significativamente entre los grupos de trauma ($\alpha=0,05$).

En quienes habían experimentado accidentes o agresiones, la evitación fue un grupo de síntomas particularmente influyente. La sensación de amenaza actual y las alteraciones en las relaciones fueron nodos influyentes para aquellos en el grupo de la enfermedad. La evitación y la alteración en las relaciones fueron considerables en IE para quienes habían experimentado la muerte inesperada de

un ser querido. En el caso de los que habían experimentado un desastre natural, la evitación y el autoconcepto negativo fueron altos en IE. Por último, el autoconcepto negativo fue particularmente central para la muestra politraumatizada.

La prominencia de la sensación de amenaza en el grupo de la enfermedad podría ser indicativa de temor a la recidiva. La centralidad de la evitación en accidentes y agresiones podría indicar que es menos probable que las personas se coloquen en posiciones en las que estos eventos puedan volver a ocurrir. La politraumatización, en especial cuando ocurre en la infancia, puede imposibilitar el desarrollo de competencias apropiadas para la edad, lo que, a su vez, puede conducir a un sentido de sí mismo como defectuoso, indefenso, deficiente y no digno de ser amado.

Estos resultados tienen implicaciones importantes para el tratamiento del TEPT-C utilizando enfoques centrados en la persona. Previamente argumentamos⁹ que los síntomas de TEPT-C pueden abordarse y priorizarse en terapia de acuerdo con la gravedad o prominencia de un grupo determinado, junto con la disponibilidad del paciente para abordar estos síntomas. Ahora proporcionamos evidencia de que la expresión y estructura de los síntomas de TEPT-C se asocian con el índice de trauma. Por consiguiente, puede ser beneficioso priorizar diferentes grupos de síntomas, al planificar el tratamiento, dependiendo del índice de trauma.

Es importante realizar más investigaciones sobre la exploración de la relevancia de los diferentes grupos de síntomas en el TEPT-C y puede contribuir a una planificación eficaz y eficiente del tratamiento.

Thanos Karatzias^{1,2}, Mark Shevlin³, Philip Hyland^{4,5}, Menachem Ben-Ezra⁶, Marylène Cloitre^{7,8}, Marcin Owkzarek⁵, Eoin McElroy⁹

¹School of Health & Social Care, Edinburgh Napier University, Edinburgh, UK; ²NHS Lothian, Rivers Centre for Traumatic Stress, Edinburgh, UK; ³Ulster University, School of Psychology, Derry, Northern Ireland; ⁴Department of Psychology, Maynooth University, Kildare, Ireland; ⁵Centre for Global Health, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland; ⁶School of Social Work, Ariel University, Ariel, Israel; ⁷National Center for PTSD Dissemination and Training Division, VA Palo Alto Health Care System, Palo Alto, CA, USA; ⁸Department of Psychiatry and Behavioural Sciences, Stanford University, Stanford, CA, USA; ⁹Department of Neuroscience, Psychology and Behaviour, University of Leicester, Leicester, UK

1. Reed JM, First MB, Kogan CS et al. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
2. Weathers FW, Keane TM. *J Trauma Stress* 2007;20:107-21.
3. Hyland P, Karatzias T, Shevlin M et al. *Psychol Trauma* (in press).
4. Bernstein DP, Fink L. *Childhood Trauma Questionnaire: a retrospective self-report*. San Antonio: Psychological Corporation, 1998.
5. Cloitre M, Shevlin M, Brewin C et al. *Acta Psychiatr Scand* 2018;138:536-46.
6. Epskamp S, Cramer AO, Waldorp LJ et al. *J Stat Softw* 2012;48:1-18.
7. Robinaugh DJ, Millner AJ, McNally RJ. *J Abnorm Psychol* 2016;125:747-57.
8. Van Borkulo CD, Borsboom D, Epskamp S et al. *Sci Rep* 2014;4:5918.
9. Karatzias T, Cloitre M. *J Trauma Stress* 2019;32:870-6.

DOI:10.1002/wps.20795

(Karatzias T, Shevlin M, Hyland P, Ben-Ezra M, Cloitre M, Owkzarek M et al. The network structure of ICD-11 complex post-traumatic stress disorder across different traumatic life events. World Psychiatry 2020;19:400-401)

Eficacia de la rehabilitación cognitiva en el estado de riesgo ultraelevado de psicosis

Los individuos con riesgo ultraelevado (UHR) de psicosis presentan importantes déficits cognitivos que pueden dificultar la recuperación funcional¹. El efecto beneficioso de la rehabilitación cognitiva sobre la cognición y el funcionamiento está documentado en individuos con psicosis establecida^{2,3}, pero se sabe poco sobre el efecto de esta intervención en aquellos con UHR para psicosis.

La rehabilitación cognitiva puede ser potencialmente más beneficiosa en el estado de UHR para psicosis que en las etapas más avanzadas de la enfermedad, debido al potencial de mayor plasticidad cerebral^{4,5}. Por el mismo motivo, dosis reducidas pueden ser suficientes para producir cambios.

El ensayo clínico de superioridad, aleatorizado, ciego para el evaluador, con grupo paralelo, llamado FOCUS, es el estudio más grande hasta el momento en informar sobre la viabilidad y eficacia de la rehabilitación neurocognitiva y cognitiva social en el estado de UHR.

Los participantes de 18 a 40 años de edad, que cumplieran los criterios para UHR de la Evaluación Integral de Estados Mentales en Riesgo (CAARMS, *Comprehensive Assessment of At Risk Mental States*), fueron reclutados para el ensayo FOCUS de centros psiquiátricos con pacientes hospitalizados y externos en el área de influencia de Copenhague, Dinamarca, desde abril de 2014 hasta diciembre de 2017⁶.

Al concluir las evaluaciones iniciales, los participantes fueron asignados aleatoriamente a 20 semanas de rehabilitación cognitiva como complemento del tratamiento habitual (TAU+RC) o a tratamiento habitual solo (TAU). La aleatorización se estratificó según

el uso actual de medicación antipsicótica (sí/no) y la puntuación de CI (≤ 100 / >100).

La intervención de RC comprendió dos horas de entrenamiento grupal (una hora de entrenamiento neurocognitivo, con los siguientes 15 minutos de sesión puente, y una hora de entrenamiento cognitivo social), una vez a la semana hasta un total de 20 semanas. Para este entrenamiento grupal, utilizamos el Enfoque Educativo Neuropsicológico para la Rehabilitación Cognitiva (NEAR)⁷ y los manuales de Entrenamiento en Cognición e Interacción Social (SCIT)⁸. Además, los participantes recibieron 12 sesiones individuales con un formato cognitivo-conductual diseñado para maximizar la transferencia del efecto de la RC a sus vidas diarias.

El TAU consistió en un contacto periódico con profesionales de la salud en los centros de hospitalización y de pacientes externos, que incluyó control de la medicación y asesoramiento de apoyo, pero no rehabilitación cognitiva.

Un total de 146 individuos con UHR fueron asignados a TAU o TAU+RC. Las variables sociodemográficas estuvieron bien equilibradas entre los grupos. El grupo con TAU+RC asistió a un promedio de 10,9 $\pm$ 7,6 sesiones de rehabilitación cognitiva y tuvo un promedio de 11,9 $\pm$ 16,4 horas de entrenamiento neurocognitivo total.

Las comparaciones entre ambos grupos respecto a los resultados continuos al cese del tratamiento, y en el seguimiento a 12 meses, se llevaron a cabo utilizando un modelo lineal generalizado ajustado para las variables de estratificación y los desequilibrios iniciales, gestionándose los datos faltantes mediante múltiples imputaciones ($m=100$).

Al cese del tratamiento, no encontramos diferencias entre los grupos en cuanto al resultado primario, es decir, la neurocognición global según lo indexado por la puntuación compuesta de la Evaluación Breve de la Cognición en la Esquizofrenia (BACS, *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*) ($b=-0,125$; IC 95%: $-0,423$ a $0,172$; $p=0,41$). Tampoco encontramos un efecto del tratamiento sobre los resultados secundarios, es decir, puntuaciones en la Escala de Desempeño Personal y Social (PSP, *Personal and Social Performance Scale*), Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS-E, *Brief Psychiatric Rating Scale*), Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos (SANS, *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) y Escala de Montgomery-Åsberg para la Evaluación de la Depresión (MADRS, *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*).

En lo que respecta a los resultados exploratorios, encontramos un efecto del tratamiento sobre la puntuación total de latencia de la Prueba de Reconocimiento de las Emociones (ERT, *Emotion Recognition Test*) y la latencia de ERT en felicidad, tristeza y miedo (b de $-152,0$ a $-226,8$; p de $0,01$ a $0,002$); el grupo TAU+RC demostró una mayor velocidad de procesamiento de reconocimiento de las emociones.

En el seguimiento a 12 meses, encontramos una diferencia significativa intergrupal en la mediciones de Medias de Cambridge del funcionamiento ejecutivo de la Batería Automática de Prueba Neuropsicológica de Cambridge (CANTAB, *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*) y en la medida de memoria visual del Aprendizaje Asociado Pareado (*Paired Associate Learning*) ($b=0,759$; $p=0,03$ y $b=-1,98$; $p=0,02$, respectivamente), teniendo el grupo TAU+RC mejor desempeño que el grupo TAU.

Así, pues, la intervención RC no dio lugar a mejoras en las medidas globales de cognición, funcionamiento y síntomas en esta muestra de sujetos UHR. La RC puede, no obstante, haberse infradosificado para facilitar mejoras globales significativas, pues el grupo TAU+RC asistió a un promedio de 10,9 sesiones y tuvo un promedio de 11,9 horas de entrenamiento neurocognitivo, que es más o menos la mitad de la dosis habitual para personas con un primer episodio de esquizofrenia.

Aunque el formato de RC integrativo fue ideado para lograr beneficios sinérgicos al enfocarse tanto en la neurocognición como en la cognición social, nuestros hallazgos indican que este puede no ser un enfoque viable para la población UHR, que se sabe es difícil que participe en el tratamiento⁹.

Nuestros hallazgos exploratorios indican mejoras en algunas áreas de cognición social y neurocognición incluso después de

unas pocas sesiones de RC, lo que apunta a un potencial de plasticidad cognitiva cuando las personas con UHR pueden participar lo suficiente para practicar las habilidades.

En los análisis de regresión secundaria, las mejoras cognitivas sociales (latencia total de reconocimiento de emociones y puntuaciones de dominio) fueron previstas consistentemente por un mejor funcionamiento social y de roles de referencia. Este hallazgo indica que individuos con UHR con un mejor funcionamiento en la determinación tienen más capacidad para beneficiarse de una intervención de RC. Por otra parte, se predijeron mayores mejoras en la función ejecutiva y la memoria visual a los 12 meses por un peor desempeño inicial en estas medidas neurocognitivas. Si se confirman, estos hallazgos respaldan tener en cuenta las características iniciales del paciente al implementar la RC en la población con UHR.

Louise B. Glenthøj^{1,2}, Lise S. Mariegaard¹, Birgitte Fagerlund^{2,4}, Jens R.M. Jepsen^{2,3,5}, Tina D. Kristensen^{1,2}, Christina Wenneberg^{1,2,6}, Kristine Krakauer^{1,2,6}, Alice Medalia⁷, David L. Roberts⁸, Carsten Hjorthøj^{1,9}, Merete Nordentoft^{1,2}

¹Copenhagen Research Centre on Mental Health, Copenhagen University Hospital, Hellerup, Denmark; ²Centre for Clinical Intervention and Neuropsychiatric Schizophrenia Research, Glostrup, Denmark; ³Centre for Neuropsychiatric Schizophrenia Research, Copenhagen University Hospital, Glostrup, Denmark; ⁴Department of Psychology, Copenhagen University, Copenhagen, Denmark; ⁵Child and Adolescent Mental Health Centre, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ⁶Functional Imaging Unit, Copenhagen University Hospital, Glostrup, Denmark; ⁷Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA; ⁸Department of Psychiatry, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA; ⁹Department of Public Health, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

1. Bolt LK, Amminger GP, Farhall J et al. *Schizophr Res* 2019;206:67-74.
2. Wykes T, Huddy V, Cellard C et al. *Am J Psychiatry* 2011;168:472-85.
3. Bowie CR. *World Psychiatry* 2019;18:274-5.
4. Keshavan MS, Hogarty GE. *Dev Psychopathol* 1999;11:525-43.
5. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R. *World Psychiatry* 2018;17:133-42.
6. Glenthøj LB, Fagerlund B, Randers L et al. *Trials* 2015;16:25.
7. Medalia A, Freilich B. *Am J Psychiatr Rehabil* 2008;11:123-43.
8. Roberts DL, David P, Combs DR. *Social Cognition and Interaction Training (SCIT). Clinician guide*. Oxford: Oxford University Press, 2015.
9. Farris MS, Devoe DJ, Addington J. *Early Interv Psychiatry* 2019;13:169-80.

DOI:10.1002/wps.20760

(Glenthøj LB, Mariegaard LS, Fagerlund B, Jepsen JRM, Kristensen TD, Wenneberg C et al. *Effectiveness of cognitive remediation in the ultra-high risk state for psychosis*. *World Psychiatry* 2020;19:401-402)

La WPA celebra su septuagésimo aniversario de la WPA para 2017-2020

El éxito del Congreso Mundial de Neurología en Montreal en 1948 hizo que los psiquiatras asistentes en el evento (en una época en que la psiquiatría y la neurología todavía no estaban separadas) decidieran crear una Asociación para la Organización del Congreso Mundial de Psiquiatría. J. Delay, Profesor de Psiquiatría de Francia, asumió la Presidencia de la Asociación y H. Ey, también psiquiatra y filósofo francés, se convirtió en Secretario de la nueva Asociación. Una de las razones para lograr la participación activa en esta empresa fue el deseo de los psiquiatras franceses de celebrar el 50 aniversario del primer Congreso Mundial de Psiquiatría celebrado en París en 1900.

Después de la Segunda Guerra Mundial, muchas personas buscaron establecer vínculos y recrear asociaciones. Las Naciones Unidas fueron creadas en 1945, el Fondo Internacional de las Naciones Unidas de Emergencia para la Infancia (UNICEF) y la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) en 1946, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1948 y la Federación Mundial para la Salud mental en 1948. La OMS tuvo incluso una Unidad de Salud Mental, porque su primer Director General, B. Chisholm, psiquiatra y coronel de Canadá, consideraba que no hay salud sin salud mental.

En ese momento, los psiquiatras tenían pocos contactos, principalmente personales, con sus colegas de otros países. En Europa, los vínculos se circunscribían principalmente en zonas definidas por los cuatro idiomas de comunicación: alemán en Alemania, Austria y los países a lo largo del Danubio; francés en Bélgica, Francia, Italia, Rumanía y Serbia; ruso en la Unión Soviética y sus satélites; e inglés en el Reino Unido, Irlanda y, hasta cierto punto, en los Países Bajos y Escandinavia. Los psiquiatras del Reino Unido estaban en contacto con sociedades anglófonas de Estados Unidos, Canadá, Australia y Nueva Zelanda, y con algunas sociedades asiáticas que utilizaban el inglés; las sociedades francesa y española con colegas en países que utilizaban su idioma. Había muy pocos psiquiatras que tuvieran contacto con colegas de una zona lingüística diferente.

J. Delay y H. Ey comenzaron a organizar el congreso a su regreso a Francia. Dado que ninguno de los dos hablaba otro idioma que no fuera el francés, invitaron a un joven psiquiatra que hablaba varios idiomas con fluidez, P. Pichot, entonces del departamento de J. Delay en París (y más tarde Presidente de la WPA), para ayudar. Pichot escribió las invitaciones en su máquina de escribir o a mano y se comprometió a enviarlas a los principales psiquiatras de muchos países, incluida Alemania.

El gobierno francés apoyó la idea de alojar el Congreso Mundial en Francia, por lo que el primer Congreso Mundial de Psiquiatría de la nueva era tuvo lugar en París en 1950. Muchas figuras psiquiátricas míticas -M. Klein, A. Freud, A. Lewis, E. Stromgren y M. Bleuler, entre otros- se reunieron en el Gran Anfiteatro de la Universidad de la Sorbona. El Presidente de Francia recibió a los participantes. El Congreso abordó temas importantes: los límites de la psiquiatría, la creación de un lenguaje común para la disciplina, la clasificación internacional de los trastornos mentales, y la estandarización de las pruebas psicológicas para uso en psiquiatría. Fue todo un éxito.

La Asociación para la Organización de Congresos Internacionales, ahora compuesta por hasta cincuenta miembros de cada uno de los países participantes, comenzó a preparar el siguiente congreso. En 1954, un comité seleccionó a Zúrich como sede del congreso. A medida que se acercaba su fecha, la disolución del levantamiento húngaro en 1956 hizo que Bleuler y Ey dudaran en invitar a psiquiatras de los países del bloque soviético, pero por lo demás todos fueron invitados y bienvenidos.

El segundo Congreso Mundial de Psiquiatría tuvo lugar en Zúrich en 1957 y su principal tema fue la esquizofrenia. Los psiquiatras rusos no fueron invitados y algunos de los psiquiatras de los países de Europa del Este no pudieron obtener el visado de su gobierno para asistir. A los que lograron obtener visado, su gobierno no les permitió que llevaran a sus cónyuges.

La gran mayoría de líderes mundiales en psiquiatría se encontraba entre los 3.000 psiquiatras que asistieron al congreso. Los

participantes podían hablar inglés, alemán, francés, italiano o español, utilizando un nuevo aparato para la traducción simultánea. Se prestó especial atención a todos los aspectos relacionados con la esquizofrenia, pero también hubo algunas presentaciones en que se abordaron otros temas. Una de ellas fue la conferencia de R. Kuhn, que presentó una nueva forma de tratar la depresión: con imipramina. Solo había 17 personas en el auditorio durante esa sesión, y una de ellas era la esposa del orador.

La Asociación para la Organización de Congresos Internacionales se convirtió en la Asociación Mundial de Psiquiatría (WPA) en 1961. Se registró en Suiza y sus miembros eran sociedades de psiquiatras, aunque también podían ser miembros psiquiatras a nivel individual. Los Congresos Mundiales de Psiquiatría se sucedieron a intervalos de 5 a 6 años -en Montreal (donde se acordó crear secciones científicas a fin de brindar atención sostenida a determinados temas), Madrid, Ciudad de México, Honolulu, Viena, Atenas y Rio de Janeiro. El abuso de la psiquiatría por motivos políticos surgió como tema durante el congreso en Madrid (1966), dominó los debates públicos durante el congreso en la Ciudad de México, condujo a la Declaración de Hawái en 1977, y a la retirada de las Asociaciones Psiquiátricas tanto de Rusia como de Bulgaria, Checoslovaquia y Cuba de la WPA en 1983. Durante el congreso en Atenas 6 años más tarde, la Asociación Psiquiátrica Rusa invitó a una comisión de la WPA a visitar Rusia para explorar las condiciones de la práctica psiquiátrica allí, y se reintegró en la WPA.

En 1996, el congreso, por segunda vez en Madrid, atrajo a cerca de 10.000 psiquiatras. La Asamblea General de la Asociación reformuló significativamente los Estatutos y Reglamentos de la WPA. Se aprobó la Declaración de Madrid sobre Normas Éticas para la Práctica Psiquiátrica¹. La WPA inició varios programas educativos para psiquiatras y otros profesionales de la salud mental². Surgieron nuevas secciones científicas WPA, con lo que su número total ascendió a 60. La WPA elaboró un documento de orientación sobre la enseñanza de la psiquiatría que se implementó en varios países³ y puso en marcha un amplio pro-

grama de colaboración internacional contra el estigma (“Abre las puertas”, “Open the Doors”) en el que participaron más de 20 países⁴. Otro importante programa internacional se ocupó de la salud mental en niños y adolescentes⁵.

En los siguientes tres años, los congresos de la WPA atrajeron más de 40.000 psiquiatras, y la Asociación comenzó a producir una serie de publicaciones sobre *Evidencia y Experiencia en Psiquiatría* (nueve volúmenes)⁶⁻⁸, a las que siguieron otros libros, como tres volúmenes sobre trastornos mentales y enfermedades físicas⁹⁻⁷. Todos estos libros fueron traducidos a varios idiomas.

La revista oficial de la WPA, *World Psychiatry*, comenzó su andadura en 2002 y ahora se publica en diez idiomas, con un factor de impacto superior al de cualquier otra de las 3.000 revistas del área de ciencias sociales. La revista llega a cerca de 60.000 psiquiatras en todo el mundo y se puede obtener de forma gratuita.

La WPA también hizo un esfuerzo especial para facilitar la difusión de las obras más importantes en psiquiatría ausentes de la distribución general por motivo del idioma: a lo largo de los años, se publicaron siete antologías de artículos clave en idiomas distintos del inglés⁸⁻⁸.

La WPA organizó, patrocinó o copatrocinó numerosas reuniones científicas regionales, internacionales y temáticas en diversas partes del mundo. Parte del material presentado durante estas reuniones se publicó a nivel local, y, además, la Asociación publicó muchas presentaciones realizadas durante los congresos mundiales –la publicación más completa fue sobre el

congreso de París, cuyas actas aparecieron en seis volúmenes, y los congresos de Yokohama y Madrid, con las presentaciones agrupadas en tres volúmenes⁸⁻⁹.

El siguiente Congreso Mundial de Psiquiatría se celebró en Hamburgo en 1999, fue la primera reunión psiquiátrica importante después de la Segunda Guerra Mundial en Alemania. Le siguió el primer Congreso Mundial de Psiquiatría que tuvo lugar en Asia (Yokohama, 2002) y el primer Congreso Mundial del continente africano (El Cairo, 2005). Ese año, la WPA también dio inicio al programa institucional sobre psiquiatría para la persona, lo que dio lugar a un libro de texto y otras publicaciones¹⁰. Siguieron los congresos de Praga (2008), Buenos Aires (2011), Madrid (2014) y Berlín (2017). Posteriormente, la WPA empezó a celebrar un Congreso Mundial de Psiquiatría cada año. Los de Ciudad de México (2018) y Lisboa (2019) fueron los primeros congresos de lo que se convertirá en una práctica de tener un congreso cada año, rotando por Europa, África y Oriente Medio, y los países de América y Asia.

La WPA cuenta actualmente con sociedades psiquiátricas nacionales en 120 países como Miembros, y reúne a más de 250.000 psiquiatras en todo el mundo. No solo es la organización internacional más grande en su campo, sino también la más ecuménica, abarcando los múltiples campos de acción en psiquiatría a través de sus Secciones Científicas, publicaciones y congresos. Está dirigida por un Comité Ejecutivo, con una Junta de Representantes de Zona y un Consejo que reúne a sus exPresidentes. Su Secretaría está ubicada en Ginebra.

Vera Sartorius, Norman Sartorius

Association for the Improvement of Mental Health Programmes, Geneva, Switzerland

Los autores agradecen los comentarios de los anteriores Presidentes de la WPA (actuales miembros del Consejo de la WPA). Los Presidentes de la WPA han sido J. Delay (Francia), D. Cameron (Canadá), J.J. López Ibor (España), H. Rome (USA), P. Pichot (Francia), C. Stefanis (Grecia), J.J. Costa e Silva (Brasil), F. Lieh-Mak (Hong Kong), N. Sartorius (Croacia y Alemania), J.J. López Ibor Jr (España), A. Okasha (Egipto), J.E. Mezzich (USA), M. Maj (Italia), P. Ruiz (USA), D. Bhugra (India y Reino Unido) y H. Herrman (Australia)

1. World Psychiatric Association. The Madrid declaration on ethical standards for psychiatric practice. www.wpanet.org.
2. World Psychiatric Association. WPA/PTD educational program on depressive disorders. www.wpanet.org.
3. World Psychiatric Association. Institutional program on the core training curriculum for psychiatry. www.wpanet.org.
4. Sartorius N, Schulze H. Reducing the stigma of mental illness. Cambridge: Cambridge University Press, 2005.
5. Remschmidt H, Nurcombe B, Belfer ML et al (eds). The mental health of children and adolescents. Chichester: Wiley, 2007.
6. Maj M, Sartorius N (eds). Schizophrenia. Chichester: Wiley, 1999.
7. Kissane DW, Maj M, Sartorius N (eds). Depression and cancer. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
8. Cousin F-R, Garrabé J, Morozov D (eds). Anthology of French language psychiatric texts. Le Plessis-Robinson: Institut Synthelabo, 1999.
9. Sartorius N, Gaezel W, López-Ibor JJ et al (eds). Psychiatry in society. Chichester: Wiley, 2002.
10. Mezzich JE, Botbol M, Christodoulou GN et al (eds). Person centered psychiatry. Basel: Springer, 2016.

DOI:10.1002/wps.20787

(Sartorius V, Sartorius N. The WPA celebrates its 70th birthday. *World Psychiatry* 2020;19:403–404)

Informe sobre el Plan de Acción de la WPA al final del trienio 2017-2020

Una de las formas de probar una organización es su respuesta ante una crisis. Mientras revisamos el trienio actual, el mundo está experimentando confusión y cambios por el impacto de la pandemia de COVID-19. Mientras los gobiernos luchan por apoyar y estabilizar los sistemas de salud y las economías en los países, los psiquiatras y sus colegas sanitarios enfrentan desafíos extraordinarios.

El trabajo de la WPA durante los últimos tres años se ha guiado por la estrategia de expandir la contribución de la psiquiatría para mejorar la salud mental de todas las

personas del mundo¹. Hemos enfatizado el trabajo con mujeres y hombres que viven en la adversidad, y aquellos con enfermedades mentales y discapacidades psicosociales de larga duración y sus cuidadores; y el papel de la psiquiatría como disciplina central de la medicina y la atención sanitaria, y vital para el desarrollo sostenible de cada país^{2,3}. La emergencia que enfrentamos ahora se basa en estas perspectivas, el trabajo que hemos realizado y la nueva cara de la WPA durante los últimos tres años.

La movilización para la respuesta a la emergencia comenzó en marzo de 2020.

Fundamos el Comité Asesor de Respuesta a las Emergencias (ACRE) para facilitar la ayuda práctica y concreta a las Sociedades Miembro que lo necesiten, así como fomentar la educación, la recopilación de información y el desarrollo de estrategias locales, nacionales e internacionales para hacer frente a las consecuencias de las emergencias en salud mental. Establecimos un fondo de ayuda para emergencias en abril de 2020, y en mayo proporcionamos fondos a colegas de Nepal para servicios de apoyo a la salud mental de niños y adolescentes. Desde entonces, por ejemplo,

hemos proporcionado ayuda en efectivo y en especie para equipos de protección personal en Ucrania y otras partes del mundo.

Nuestra biblioteca online sobre recursos de salud mental para COVID-19 (www.wpanet.org/covid-19-resources) se ha desarrollado rápidamente, con el apoyo de las Sociedades Miembro y Secciones de la WPA. Proporciona acceso a los recursos seleccionados por ellos y otros socios fiables, con materiales en varios idiomas. El desarrollo acelerado del portal educativo de la WPA y del sistema de gestión del aprendizaje ha promovido el lanzamiento de nuevos módulos de educación y capacitación para respaldar la respuesta a la emergencia. El primero de estos módulos apoya a los psiquiatras a utilizar herramientas electrónicas de salud mental. El portal también proporciona acceso inmediato a materiales de capacitación existentes de la WPA, incluido el Programa Internacional Basado en Competencias para Profesionales de Salud Mental sobre Violencia de Género y Violencia Sexual contra las Mujeres, disponible en varios idiomas⁴.

Durante el trienio, la WPA ha trabajado estrechamente con personas que han vivido este tipo de experiencia y sus familias, ha fortalecido la diversidad de género y geográfica en su liderazgo y faceta científica, y ha cerrado compromisos con organizaciones internacionales y responsables políticos. El Plan de Acción ha proporcionado un propósito estratégico claro que se enmarca y se basa en tres características.

La primera característica es la contribución de la WPA a la representación, reputación, desarrollo y conocimiento de la profesión. Esto se ha logrado a través de varias iniciativas:

- El Grupo Asesor de Usuarios de Servicios y Cuidadores Familiares, coordinado por M. Amering, ha contribuido a la respuesta de la WPA ante emergencias, sus congresos, y otros proyectos desafiantes e importantes durante el trienio^{3,5}.
- Hemos impulsado con éxito –en términos científicos, sociales y económicos– la convocatoria anual del Congreso Mundial de Psiquiatría, con el apoyo de nuestro organizador profesional de congresos Kenes International. Los congresos se caracterizan por su diversidad en cuanto a género y regiones, y por la asociación con una variedad de organizaciones que incluyen la Asociación Médica Mundial, la Asociación Internacional de Salud Mental de la Mujer, la Federación Internacional de Psicoterapia

y una docena más. También se han reconocido los congresos regionales y temáticos de la WPA en Australia, Etiopía y Macedonia del Norte.

- Nuestro sitio web remodelado y el renovado programa de comunicaciones regulares ha mantenido conectadas e informadas a las Sociedades Miembro, los líderes de la WPA y a todos aquellos interesados en la WPA.
- El nuevo Comité Permanente de Ciencia, Educación y Publicaciones presidido por N. Sartorius ha hecho una importante contribución a la integración del trabajo científico de la WPA y su presentación en los congresos de la WPA.
- El Comité Permanente sobre Ética y Revisión, presidido por S. Tyano, revisó el Código Ético propuesto por la WPA. Un grupo de trabajo convocado por P. Appelbaum revisó las recomendaciones de la WPA para las relaciones de psiquiatras y otros con la industria farmacéutica⁶.
- La WPA ha continuado su colaboración con el Departamento de Salud Mental y Consumo de Sustancias de la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluyendo la consulta sobre el trabajo de la Comisión de Enfermedades no Transmisibles de la OMS, la iniciativa del Fondo Internacional de Emergencia para la Infancia de la OMS/Naciones Unidas (UNICEF) para la Ayuda a los Adolescentes a Mejorar, y el desarrollo de la comisión EQUIP en intervenciones psicológicas.
- La WPA se ha asociado con el Centro Carter y el Centro Internacional de Periodistas de Estados Unidos para promover el entendimiento mutuo entre psiquiatras y periodistas.

La segunda característica del modelo del Plan de Acción es el desarrollo de un trabajo operativo basado en proyectos enfocados a temas de salud mental seleccionados y críticos a nivel mundial:

- Un Grupo de Trabajo presidido por S. Galderisi y J. Allan, en consulta con las Sociedades Miembro y el Grupo Asesor de Usuarios de Servicios y Cuidadores Familiares, elaboró un documento de debate y una declaración de posición sobre “Implementación de alternativas a la coerción en la asistencia a la salud mental”². Este trabajo y tres estudios de caso vinculados al mismo –en Colombia, India y Australia/Nueva Zelanda– cuentan con el apoyo del Real Colegio de Psiquiatras Australianos y

de Nueva Zelanda. El documento de posición con recomendaciones para la acción y un protocolo opcional están diseñados para ayudar a las Sociedades Miembro a participar en este trabajo de manera que se adapte a sus circunstancias locales³.

- Se ha publicado un informe sobre el trabajo colaborativo con la Organización Mundial de Médicos de Familia (WONCA) sobre competencias en salud mental para médicos de familia⁷.
- Una encuesta sobre las características demográficas y la formación de psiquiatras en las Sociedades Miembro de la WPA, dirigida por R. Ng y que se publicará en 2020, nos brindará una primera perspectiva sobre los patrones de edad y género y las experiencias de formación de nuestra profesión en todo el mundo.

La tercera característica del Plan de Acción es atraer nuevas inversiones a la WPA como apoyo a su trabajo, especialmente a través de relaciones con organizaciones que comparten nuestros objetivos. Hemos logrado atraer nuevos recursos de sectores filantrópicos entre otros, así como de fuentes más tradicionales, para que respalden los programas:

- Una importante inversión externa en nuestro trabajo provino de citiesRISE⁸, que a su vez cuenta con el apoyo de Pivotal Ventures (una compañía de Melinda Gates), Co-Impact y otros fondos filantrópicos y de desarrollo. Hemos trabajado en Nairobi, Chennai y Bogotá con nuestras Sociedades Miembro y sus filiales^{9,10}. Este trabajo a nivel local y en las diferentes ciudades ha contribuido de varias formas a promover la salud mental de jóvenes desfavorecidos: promoviendo la salud mental en escuelas; revisando la capacitación y los planes de estudio para psiquiatras en ejercicio y otros profesionales de la salud mental; y preparando el terreno para implementar programas de asistencia perinatal en países con escasos recursos.
- El apoyo a la Comisión Lancet-WPA sobre Depresión¹¹ ha procedido de varias fuentes externas, que incluyen la Universidad de Melbourne, la Fundación Americana para la Prevención del Suicidio, Wellcome Trust y UNICEF. Estas dos últimas organizaciones han apoyado a jóvenes con experiencias de depresión ofreciendo consultoría sobre las recomendaciones y su difusión. El ex Presidente de la WPA y editor de *World Psychiatry*, M. Maj, ha desem-

peñado un destacado papel en la preparación del informe, que se publicará a principios de 2021. La WPA estará invitada a continuar su rol en la vida de la Comisión.

- Como presidenta de la WPA, soy co-Presidente del Consejo del Futuro Global 2019-2020 del Foro Económico Mundial sobre Tecnología para la Salud Mental, cuyo propósito es promover la adopción ética de las tecnologías¹² y ha trabajado para facilitar las relaciones laborales positivas en este campo.

La capacidad de la WPA para promover un cambio sostenible en nuestro campo de trabajo —en medio de una emergencia o en cualquier momento— depende de dos factores principales. El primero es la capacidad para colaborar con éxito con otras organizaciones. El segundo es su potencial para involucrar a los psiquiatras en nuevos

desafíos. La WPA se ha comprometido en ambos esfuerzos y ha tenido la suerte de recibir el apoyo de sus Sociedades Miembro y del resto de componentes, su Secretaría y consultores, así como de las nuevas fuentes de apoyo filantrópico y de desarrollo que nos proponemos atraer. Igualmente afortunado es el mensaje de continuidad, ya que la preparación para el nuevo trienio fomenta la extensión de las iniciativas actuales, incluyendo las respuestas ante una emergencia.

Helen Herrman
WPA President

Durante todo el trienio, la WPA ha disfrutado de una asociación productiva con Community Works, cuyo equipo ha apoyado la implementación del Plan de Acción. Los consultores V. Cameron y A. Pound han brindado una ayuda inestimable para hacer posible el Plan de Acción.

1. Herrman H. *World Psychiatry* 2017;16:329-30.
2. Herrman H. *World Psychiatry* 2019;18:368-9.
3. Herrman H. *World Psychiatry* 2020;19:256-7.
4. Stewart DE, Chandra PS. *World Psychiatry* 2017;16:223-4.
5. Wallcraft J, Amering M, Friedin J et al. *World Psychiatry* 2011;10:229-36.
6. Appelbaum P, Arboleda-Flórez J, Javed A et al. *World Psychiatry* 2011;10:155-8.
7. Ng R, Dowrick C, Herrman H. *BrJPsych Int* (in press).
8. Sinha M. *World Psychiatry* 2018;17:237-8.
9. Herrman H. *World Psychiatry* 2018;17:236-7.
10. Herrman H. *World Psychiatry* 2019;18:113-4.
11. Herrman H, Kieling C, McGorry P et al. *Lancet* 2019;393:e42-3.
12. Doraiswamy PM, London E, Varnum P et al. *Empowering 8 billion minds: enabling better mental health for all via the ethical adoption of technologies*. Washington: National Academy of Medicine, 2019.

DOI:10.1002/wps.20792

(Herrman H. Report on the WPA Action Plan at the end of the triennium 2017-2020. World Psychiatry 2020;19:404-406)

COVID-19 y las responsabilidades de los psiquiatras: documento de posición de la WPA

El virus SARS-CoV-2 ha cambiado nuestro mundo, poniendo en peligro la salud, la vida, las conexiones sociales y las economías¹, y se desconocen todavía la probabilidad y las consecuencias de futuras oleadas de la infección. En este contexto, el Comité Permanente de Ética y Revisión de la WPA ha elaborado un documento de posición para brindar orientación ética a la profesión sobre los problemas planteados por la pandemia². En este ensayo se resume y se fundamenta este documento de posición, añadiendo la información más reciente.

Durante la pandemia de COVID-19, los psiquiatras deben continuar atendiendo a sus pacientes por todos los medios posibles, incluida la telepsiquiatría y otras formas de atención virtual^{3,4}. Sin embargo, su función va mucho más allá de los deberes principales de prevenir, diagnosticar, tratar y mantener a salvo a las personas con trastornos mentales^{1,3-5}.

Para ser efectivos, los psiquiatras deben contar con información precisa sobre COVID-19 y actuar en consecuencia. Esto incluye el conocimiento apropiado y el cumplimiento del distanciamiento físico, el lavado frecuente de manos con agua y jabón o desinfectante, y los protocolos adecuados para el uso de mascarillas, máscaras faciales y otros equipos de protección, que pueden variar con el tiempo y la jurisdicción.

Los psiquiatras también deben estar preparados para desacreditar los mitos sobre el origen del virus, los tratamientos no probados, los daños potenciales de las vacunas y las medidas de protección. Por supuesto, los psiquiatras deben salvaguardar su propia salud, con una nutrición adecuada, sueño, reposo y ejercicio, y buscar de inmediato ayuda profesional si se sienten física o mentalmente afectados⁵.

Algunos profesionales de la salud, con prolongados horarios de trabajo, en condiciones que ponen en riesgo su vida, a menudo sin el equipo de protección adecuado, pueden desarrollar ansiedad, depresión, trastorno por estrés postraumático (TEPT), insomnio e irritabilidad e ira excesivas^{3,4,6}. Los psiquiatras deben ayudar al desarrollo de autoayuda, apoyos de grupo o individuales, o tratamientos para colegas angustiados y sus familias. Sin embargo, también deben apoyar la resiliencia y el orgullo en sus roles que experimentan muchos profesionales sanitarios durante la pandemia.

Puesto que los psiquiatras son médicos, pueden ofrecerse como voluntarios o ser reasignados para asumir otras funciones en sus instituciones o comunidades, como trabajar en servicios de urgencias, atención primaria, medicina interna, cuidados intensivos o residencias de cuidados crónicos. También pueden ser llamados para que

brinden apoyo a pacientes con enfermedades médicas o a sus familias durante la enfermedad o después del duelo³. Esto es especialmente crítico pues el aislamiento a menudo impide los habituales apoyos sociales.

Como líderes en sus hospitales, organismos de asistencia a la salud y comunidades, los psiquiatras también pueden participar en los comités de toma de decisiones en torno al COVID-19 (incluido el triaje), donde deben salvaguardar los derechos de las personas con trastornos mentales. Pueden participar en actividades educativas y en los medios de comunicación para pacientes, profesionales sanitarios, el público o quienes establecen las políticas en torno a la angustia de salud mental ocasionada por el distanciamiento social, la cuarentena domiciliaria, el confinamiento, el aislamiento y la pérdida de apoyo social, trabajo e ingresos^{3,7}. Los psiquiatras también deben abogar por las intervenciones de los gobiernos y otros interesados para reducir la angustia y el suicidio en la población general.

La marginación social y la incapacidad para seguir los consejos de salud pública sitúan a las personas con trastornos mentales en una situación de mayor riesgo de contraer COVID-19. Además de las personas mayores, está claro que las minorías étnicas, los individuos malnutridos y los residentes de centros de crónicos, los

migrantes recientes y las poblaciones indígenas también afrontan mayores riesgos de COVID-19 y de resultados adversos¹.

Se carece de datos sobre mortalidad/morbilidad en las personas con enfermedades mentales, que pueden no solo tener los factores de riesgo mencionados anteriormente, sino que también pueden no tener la capacidad o la voluntad de protegerse contra el COVID-19 a causa de la apatía, depresión, paranoia u otros síntomas psiquiátricos. También pueden perder su apoyo social y psiquiátrico continuado, incluyendo el alta temprana de la atención.

Los pacientes psiquiátricos hospitalizados deben ser examinados para detectar síntomas de COVID-19 antes del ingreso y estar cuidadosamente monitoreados a partir de ese momento³. Se deben implementar las medidas de salud pública de protección, como distanciamiento físico, lavado de manos y uso de mascarillas, y los pacientes que no puedan o no quieran cumplirlas deben ser aislados para protegerse a sí mismos, al personal y a otros pacientes. Cuando las tasas de infección en la comunidad son elevadas, las unidades de hospitalización deben prohibir las visitas, pero se deben fomentar las visitas virtuales.

Los pacientes sintomáticos deben reevaluarse de inmediato para detectar el COVID-19 y, de resultar positivos, aislarse de inmediato en un área de la unidad con control de infecciones, o en una unidad especial para pacientes psiquiátricos infectados, o en una unidad de cuidados intensivos⁴. Sin embargo, la necesidad de aislamiento nunca debe implicar negligencia de los derechos humanos, uso incorrecto de medidas coercitivas o el desprecio de las necesidades de tratamiento. Los pacientes psiquiátricos deben recibir tratamientos apropiados y vacunas para el COVID-19 sin discriminación presente ni futura.

Los pacientes ambulatorios que requieran evaluación o tratamiento para trastornos mentales deben ser atendidos virtualmente siempre que sea posible pero, si deben ser atendidos en persona, se deben seguir estrictamente todos los protocolos de salud pública –que incluyen el cribado antes de las visitas– pues los individuos asintomáticos también pueden estar infectados por el virus.

Cada vez resulta más claro, como en epidemias anteriores, que muchos individuos pueden experimentar ansiedad, depresión, TEPT y otros trastornos neuropsiquiátricos durante y después del COVID-19, estén o no infectados. Se ha demostrado que la cuarentena en el domicilio aumenta el abuso infantil, la violencia de género, el consumo excesivo de alcohol y drogas, y el suicidio¹. Los psiquiatras deben alertar a los responsables políticos y a otras autoridades sobre las consecuencias a largo plazo y el posible incremento de la demanda de servicios de salud mental.

La selección de recursos se ha vuelto ahora necesaria en varias jurisdicciones, puesto que la capacidad de atención sanitaria se ha visto superada por la demanda. El triaje puede ocurrir en los servicios de urgencias o en cualquier unidad clínica (incluidas las unidades de cuidados intensivos) o en la asignación de tratamiento. El objetivo del triaje es utilizar recursos escasos para los individuos que tienen más probabilidades de sobrevivir, pero nunca se deben utilizar los trastornos mentales para excluir a pacientes de recursos médicos o terapéuticos. Un comité multidisciplinario de expertos debe establecer previamente protocolos de triaje completos que jerarquicen las comorbilidades médicas sin hacer referencia a la posición social, discapacidad, edad y afiliaciones culturales o religiosas. Todos los individuos sometidos a triaje deben ser revisados por este comité

para asegurar el cumplimiento de los protocolos y evitar influencias indebidas.

El documento de posición de la WPA concluye: “Si bien existirán variaciones entre países en la respuesta a la pandemia de COVID-19, es necesario proteger los derechos humanos de las personas con trastornos mentales, y proporcionar los servicios adecuados y seguros para su tratamiento. Además, el impacto negativo de la pandemia sobre los presupuestos gubernamentales no debe utilizarse como excusa para reducir los servicios esenciales para las personas con enfermedades mentales durante o después de la pandemia. Los psiquiatras pueden desempeñar un papel importante en la promoción de estas medidas y en el apoyo a sus pacientes, colegas y en la respuesta del sistema sanitario a la pandemia”².

Donna E. Stewart¹, Paul S. Appelbaum²

¹University Health Network Centre for Mental Health, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ²Department of Psychiatry, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA

1. Adhanom Ghebreyesus T. *World Psychiatry* 2020;19:129-30.
2. Stewart DE, Appelbaum PS, Galderisi S et al. *Psychiatry and the COVID-19 pandemic*. Geneva: World Psychiatric Association, 2020.
3. Unützer J, Kimmel RJ, Snowden M. *World Psychiatry* 2020;19:130-1.
4. Xiang YT, Yang Y, Li W et al. *Lancet Psychiatry* 2020;7:228-9.
5. World Health Organization. *Mental health and psychological considerations during the COVID-19 outbreak*. Geneva: World Health Organization, 2020.
6. Lai J, Ma S, Wang Y et al. *JAMA Netw Open* 2020;3:e203976.
7. Brooks SK, Webster RK, Smith LE et al. *Lancet* 2020;395:912-20.

DOI:10.1002/wps.20803

(Stewart DE, Appelbaum PS. COVID-19 and psychiatrists' responsibilities: a WPA position paper. World Psychiatry 2020;19:406–407)

Fortalecimiento del funcionamiento de la WPA a través de su Secretaría

La Secretaría de la WPA ha estado más activa en el trienio actual (2017-2020). Se ha enfocado principalmente a fortalecer el funcionamiento de la WPA para lograr su objetivo principal de promover el avance de la psiquiatría y la salud mental para todos los ciudadanos del mundo.

La WPA ocupa una posición única y está considerada como la organización matriz global en psiquiatría. Mantiene

una relación formal con la Organización Mundial de la Salud (OMS). El Plan de Acción de la WPA 2017-2020¹⁻³ tiene como objetivo mejorar la salud mental de las personas en todo el mundo mediante consultas, promoción de la salud mental y acceso equitativo y calidad de la atención de salud mental.

Todo ello viene facilitado y monitoreado a través de la Secretaría de la WPA^{4,6}.

Se encuentra ubicada en el Hospital Psiquiátrico de la Universidad de Ginebra, con el que tenemos un “acuerdo de colaboración” desde hace 20 años, válido hasta 2024, y sujeto a renovación a partir de entonces. Aquí nos centramos en algunas de las principales actividades de la Secretaría durante el trienio.

Las Sociedades Miembro constituyen la columna vertebral de la WPA. Nuestro

énfasis se ha puesto en asociarnos y apoyar a estas Sociedades para lograr nuestros objetivos comunes a través de una comunicación constante y de fructíferas interacciones. Las Sociedades trasladan sus inquietudes a la atención de la Presidenta y del Comité Ejecutivo; se abordan de manera apropiada y, siempre que es posible, se encuentra la solución.

La expansión de la WPA a regiones hasta ahora no alcanzadas ha sido otra prioridad. Se han admitido cuatro nuevas Sociedades Miembro sobre una base ad-hoc, mientras se espera la aprobación final por la próxima Asamblea General de la WPA. Son el Colegio de Psiquiatras de Zimbabwe y la Asociación Psiquiátrica de Zambia (ambos en la Zona 14 de la WPA - África Oriental y del Sur); la Asociación de Trabajadores Profesionales en el Campo de la Salud Mental - Kazajistán (en la Zona 10 de la WPA - Europa Oriental); y la Sociedad de Psiquiatras, Especialistas en Drogodependencias, Psicoterapeutas y Psicólogos Clínicos de la República de Moldavia (en la Zona 9 de la WPA - Europa Central). Ahora contamos con un total de 144 Sociedades Miembro (incluidas cuatro ad-hoc), que es el máximo de todas las asociaciones médicas del mundo.

Hemos estado apoyando el trabajo de la Junta de la WPA, que consta de 18 Representantes Zonales de todas las regiones del mundo. El Secretario General de la WPA y la Secretaría mantienen una estrecha relación con esta Junta. Los Representantes Zonales tienen la ventaja de conocer de primera mano los acontecimientos relacionados con la salud mental en los países bajo su jurisdicción. Ellos, a su vez, transmiten estas inquietudes a la Presidenta y al Comité Ejecutivo a través del Secretario General y la Secretaría, generando la oportuna acción.

Hemos estado facilitando las actividades de las 70 Secciones Científicas de la WPA, que desde sus inicios han sido la columna vertebral científica de la WPA, aportando profundidad y continuidad a nuestra Asociación global⁷. Estas Secciones cubren prácticamente todos los aspectos de la psiquiatría, reuniendo a psiquiatras de todo el mundo y su experiencia en disciplinas relevantes. Su trabajo está coordinado por la Secretaría de

Secciones de la WPA, y la Secretaría proporciona todo el apoyo logístico necesario.

El rediseñado sitio web de la WPA (www.wpanet.org) es ahora más dinámico e interactivo que nunca⁶. Se puso en marcha en mayo de 2019 y cuenta con una serie de características que lo convierten en una herramienta útil y fácil de usar. La mayoría de visitantes a nuestra web busca información sobre reuniones y publicaciones, en especial la *World Psychiatry*. La web proporciona la información más actualizada a nuestro alcance. Con la ayuda del Secretario de Educación de la WPA, tratamos de garantizar que todos nuestros recursos educativos sean accesibles a través de un punto central⁸.

A raíz de la reciente pandemia, hemos creado una sección sobre Recursos de Salud Mental COVID-19 en nuestra web. Proporciona recursos de socios de confianza, de revistas científicas de prestigio, de iniciativas de colaboración (webinars) y de Secciones y grupos de trabajo de la WPA.

Hemos estado contribuyendo al perfeccionamiento de los instrumentos normativos de la WPA de manera ordenada, para su revisión y aprobación por parte de los organismos adecuados de la WPA. Ya está disponible el nuevo y revisado Manual de Procedimientos, aprobado por el Comité Ejecutivo.

La responsabilidad de gobierno está confiada al Secretario General, quien se asegura de que la Secretaría apoye adecuadamente el trabajo de la WPA y su Comité Ejecutivo. El Secretario General actúa como enlace entre la Junta y los Comités de la WPA, y se asegura que las Sociedades Miembro estén informadas de cualquier discusión y decisión. El Secretario General también busca la asesoría del Consejo de la WPA cuando convenga.

En cuanto a la administración, se ha puesto en marcha un nuevo sistema de registro en la Secretaría, con dos entradas para los documentos WPA: una para que los miembros de la WPA puedan acceder con la contraseña adecuada, y la otra para el acceso por el personal de la Secretaría. Otras innovaciones han sido la preparación y documentación de diversas políticas aprobadas por el Comité Ejecutivo, la creación

de una política de privacidad de la WPA, un nuevo logo de la WPA, la elaboración de procedimientos para los congresos regionales y temáticos, procedimientos para postularse a copatrocinios y créditos de educación continua por la WPA, apoyo administrativo para los distintos Grupos de Trabajo y Comités Permanentes, y el mantenimiento del servicio durante el confinamiento por COVID-19.

F. Sotgiu fue nombrada Directora Ejecutiva en diciembre de 2017. Dirigiendo el trabajo de la Secretaría, mantiene un estrecho contacto con el Comité Ejecutivo, en particular con el Secretario General y la Presidenta, al tiempo que dirige a dos miembros del personal administrativo. Es responsable de todas las actividades diarias de la Secretaría, incluida la gestión financiera, legal y de recursos humanos de la Asociación. Permítanme reconocer su excelente trabajo para la WPA.

Por lo tanto, la Secretaría de la WPA ha estado cumpliendo su principal objetivo de fortalecer la WPA, aunque trabajando dentro de los límites administrativos y financieros. Esta misión no podría haberse conseguido sin el dinámico liderazgo de la Presidenta de la WPA, H. Herrman. También queremos agradecer al Presidente Electo de la WPA, A. Javed, y a los miembros del Comité Ejecutivo, Consejo y Junta por su orientación. Ante todo, agradecemos a las Sociedades Miembro de la WPA por su constante apoyo y cooperación. ¡Juntos, y desde la fuerza de nuestra unidad, la WPA continuará avanzando!

Roy Abraham Kallivayalil
WPA Secretary General

1. Herrman H. *World Psychiatry* 2018;17:236-7.
2. Herrman H. *World Psychiatry* 2019;18:113-4.
3. Herrman H. *World Psychiatry* 2019;18:368-9.
4. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2018;17:238-9.
5. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2019;18:239.
6. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2020;19:124.
7. Schulze TG. *World Psychiatry* 2018;17:373-4.
8. Ng RMK. *World Psychiatry* 2018;17:374-5.

DOI:10.1002/wps.20788

(Kallivayalil RA. *Strengthening the functioning of WPA through its Secretariat. World Psychiatry* 2020;19:407-408)

Secciones Científicas de la WPA: una fortalecida columna vertebral para el trienio 2020-2023

Al comienzo de su sexenio, la Secretaría de Secciones Científicas de la WPA elaboró un plan de trabajo¹ compuesto por los siguientes objetivos principales: a) mejorar

y agilizar la comunicación entre las Secciones y facilitar los proyectos de investigación y publicación; b) continuar y expandir las actividades interseccionales de la WPA; c)

aprovechar las experiencias y los recursos de las Secciones para promover las actividades de la WPA entre los psiquiatras que inician su carrera profesional; d) promo-

ver la equidad de género de las Secciones y sus actividades en todos los niveles; e) establecer redes de investigadores entre países para facilitar y compartir el acceso a conocimientos, recursos y estrategias para publicar con éxito; y f) establecer relaciones verdaderamente auténticas y empáticas con organizaciones que representen a pacientes y cuidadores.

La implementación de estos objetivos tiene como propósito fortalecer las Secciones como columna vertebral de la Asociación y, por lo tanto, permitir que la WPA cumpla sobradamente con sus Planes de Acción para el trienio, pueda reaccionar con prontitud a los desafíos de la psiquiatría global y comunicar su misión, no solo a la comunidad psiquiátrica, sino a la sociedad en general.

Dado que una poderosa infraestructura de tecnología de la información es un requisito previo para que una asociación paraguas de 140 sociedades psiquiátricas nacionales satisfaga las demandas del mundo actual, la Secretaría de las Secciones ha establecido una plataforma flexible de reuniones en línea para comunicarse con las Secciones y para que las Secciones puedan comunicarse entre sí. Durante los últimos dos años, la Secretaría ha realizado videoconferencias en línea con los líderes de las diversas Secciones aproximadamente cada tres meses. La participación varía de 10 a 30 secciones. Las franjas horarias se rotan para adaptarse a diferentes zonas horarias, días festivos regionales y religiosos.

Aunque es una herramienta sencilla, la introducción de esta plataforma ha impulsado considerablemente la intercomunicación entre las Secciones. Ha sido fundamental para aumentar el número de actividades interseccionales en congresos y reuniones de la WPA, como simposios, talleres y paneles de discusión. Además, ha contribuido a un papel más prominente de las Secciones en los comités del programa del Congreso Mundial de Psiquiatría de la WPA, representando actualmente los miembros de la Sección más de un tercio de los miembros del comité del programa, equilibrados en cuanto a diversidad geográfica.

Esta mayor visibilidad y nivel de participación de las Secciones ha contribuido en gran medida a conformar una iniciativa novedosa y exclusiva de la WPA: la Iniciativa para Educación, Ciencia, Publicación e Investigación (ESPRI)². ESPRI se dedica a impulsar programas innovadores y prometedores en países con bajos y medianos ingresos (LMIC). La WPA otorgará 15.000 USD a tres proyectos (5.000 USD por pro-

yecto) por año. Estos fondos estarán acompañados de los fondos que los solicitantes hayan podido obtener a través de otras organizaciones nacionales y/o internacionales, incluyendo el ámbito académico, gubernamental, organizaciones no gubernamentales (ONG) y/o la industria.

El primer proyecto que recibirá financiación inicial a través del mecanismo ESPRI, desarrollado en forma conjunta con los Secretarios de Educación y Publicaciones, se centra en la formación de profesionales de salud mental en el diagnóstico y denuncia de traumas relacionados con la tortura y la persecución en personas de Siria y otros países de la región de Oriente Medio y África del Norte. Este proyecto está liderado por la Sección de Consecuencias Psicológicas de la Tortura y la Persecución.

Esta Sección, en estrecha colaboración con la de Psicoterapia, fue fundamental para llevar un fuerte componente y motivo de reflexión de la WPA a una conferencia sobre psicotraumatología en la Universidad de Duhok, Kurdistán (23-24 de junio de 2019), que a su vez inspiró una publicación de colaboración entre la WPA y el *British Journal of Psychiatry*, dando lugar a un número especial sobre “Llevar el costo de los desastres y el trauma en salud mental al primer plano de la discusión psiquiátrica”³.

El comienzo del próximo trienio de la WPA (2020-2023) estará marcado por un congreso temático sobre “Trauma psicológico: carga global sobre la salud mental y física”, que tendrá lugar en Atenas del 11 al 13 de diciembre de 2020, conceptualizado como un congreso completamente interseccional (www.wpathematic.org).

La interacción entre la Secretaría y la Sección de Psiquiatras que han acabado recientemente la especialidad (ECP) ha resultado muy provechosa y ha ayudado a conformar un proyecto ECP insignia, el Programa de Intercambio ECP, que permitirá a los psiquiatras al inicio de su carrera profesional adquirir competencias interculturales y tomar conciencia de diferentes expresiones de las enfermedades y tratamientos disponibles en todo el mundo⁴. La Secretaría ahora está trabajando en colaboración con miembros de ECP para contribuir activamente y dar forma a la presencia de la WPA en las redes sociales. La Sección de Historia de la Psiquiatría ha experimentado recientemente una gran afluencia de psiquiatras que comienzan su carrera y se ha convertido en una Sección muy activa y diversa bajo un nuevo liderazgo, lo que demuestra que la historia de nuestra especialidad es un proceso dinámico.

Además de las actividades antes señaladas, la Secretaría quisiera llamar brevemente la atención del lector hacia las actividades recientes (por ejemplo, proyectos de libros a gran escala, desarrollo de guías, congresos, participación activa con varias ONG) de las Secciones de Psiquiatría de Desastres; Psiquiatría basada en la Evidencia; Psiquiatría del Ejercicio y el Deporte; Investigación e Intervención Familiar; Inmunología y Psiquiatría; Colaboración Interdisciplinaria; Medicina, Psiquiatría y Atención Primaria; Neuroimagen en Psiquiatría; Psiquiatría en Geriatría; Farmacopsiquiatría; Filosofía y Humanidades; Psiquiatría Positiva; Psiquiatría Preventiva; Estigma y Enfermedad Mental; Salud Mental Urbana; y Salud Mental de la Mujer.

La pandemia de COVID-19 ha resultado ser un gran desafío para los psiquiatras y servicios psiquiátricos de todo el mundo, lo que subraya el papel guía de la WPA en estos tiempos difíciles⁵. La WPA ha estado a la altura de las circunstancias y ha lanzado un recurso virtual que proporciona información importante a los especialistas en salud mental de todo el mundo, que se actualiza continuamente y ofrece material educativo actualizado en varios idiomas (www.wpanet.org/covid-19-resources). Las Secciones han sido decisivas para reunir, recopilar, revisar y adaptar los diversos elementos de información.

La implementación continua de una nueva y poderosa infraestructura de tecnología de la información, con una presencia en internet de nuevo diseño, será muy útil para la participación activa de las Secciones en las actividades educativas y de investigación de la WPA durante el próximo trienio. Se anima a las Secciones a compartir su trabajo con la comunidad de salud mental en la sección de noticias de la web de la WPA (www.wpanet.org/news).

El enfoque de la Secretaría durante los próximos tres años radicará en asegurarse de que las Secciones estén a la vanguardia para aportar diversidad al trabajo cotidiano de la WPA. Asimismo, ayudar a los miembros de las Secciones, en particular de los LMIC, a participar activamente en proyectos de investigación y solicitudes de subvenciones será otro objetivo importante de la agenda de la Secretaría. Finalmente, se animará a las Secciones a que dediquen una gran parte de su trabajo a la integración de los usuarios de servicios y cuidadores⁶.

En resumen, durante los últimos tres años, las Secciones Científicas de la WPA han demostrado que son esenciales para

implementar el Plan de Acción de la WPA⁷; que son la conexión entre profesionales clínicos, investigadores y responsables políticos; y que continuamente fortalecen el vínculo que conecta a los psiquiatras de todos los rincones del mundo entre sí y con nuestro objetivo común, que es promover la salud mental y el bienestar como derecho humano^{8,9}.

Thomas G. Schulze
WPA Secretary for Scientific Sections

1. Schulze TG. *World Psychiatry* 2018;17:373-4.
2. Schulze TG. *World Psychiatry* 2020;19:123-4.
3. Schulze T, Botbol M, Kizilhan J. *Br J Psychiatry* 2020;216:A11-2.
4. Pinto da Costa M. *World Psychiatry* 2020;19:127-8.
5. Kaufman KR, Petkova E, Bhui KS et al. *BJ Psych Open* 2020;6:e48.

6. Herrman H. *World Psychiatry* 2019;18:113-4.
7. Herrman H. *World Psychiatry* 2018;17:236-7.
8. Herrman H. *World Psychiatry* 2019;18:368-9.
9. Champion J, Javed A, Vaishnav M et al. *Indian J Psychiatry* 2020;62:3-6.

DOI:10.1002/wps.20789

(Schulze TG. *WPA Scientific Sections: a strengthened backbone for the 2020-2023 triennium. World Psychiatry* 2020;19:408-410)

Actividades de la WPA en el campo de las publicaciones durante el trienio 2017-2020

Durante el trienio que está llegando a su fin, al igual que en los anteriores, las publicaciones de la WPA en gran parte estuvieron dominadas por la importancia de la *World Psychiatry*, su revista oficial. La influencia de esta revista ha crecido enormemente desde su lanzamiento por Mario Maj al inicio de su mandato como Secretario de Publicaciones Científicas de la WPA, en 2002.

Apoyarlo en su tarea como Editor del buque insignia de las publicaciones de la WPA y en sus esfuerzos por llevar esta revista hacia la excelencia científica, ha sido, desde esa fecha, una de las primeras prioridades de los Planes de Acción de la WPA¹ y de sus Secretarías de Publicaciones Científicas². Con este fin, este último trienio se enfocó en un área que consideramos útil: la promoción de la difusión global de *World Psychiatry* apoyando (o reactivando), en la medida de lo posible, su traducción a diversos idiomas (árabe, chino, francés, portugués, ruso y español).

Esto no significa, desde luego, que la WPA cuestione el papel del inglés como la actual lengua dominante de la ciencia (entre otros campos), sino que considera uno de sus deberes reducir, en la medida de lo posible, el obstáculo que este dominio lingüístico genera en muchos de nuestros colegas en el mundo, que no se sienten lo suficientemente cómodos con el inglés. Algunas de las traducciones de la revista se están produciendo con regularidad (en particular la de español y ruso). Para otras, con base fundamentalmente en el compromiso voluntario de actores de las Sociedades Miembro, la WPA está buscando una manera de aumentar su sostenibilidad.

Teniendo en cuenta que, para una organización tan internacional como la nuestra, la diversidad lingüística es realmente una inquietud, los aspectos de la traducción se han considerado también en otros tipos de

publicaciones, incluidos libros y recursos de Internet. Esta cuestión debe ser abordada adecuadamente por nuestra organización, pero vemos algo prometedor en el hecho de que, con base una vez más en los esfuerzos voluntarios de actores de sus Sociedades Miembro, la WPA ha fomentado la traducción al ruso de varios libros de su exitosa Serie de Antologías: los enfocados en la psiquiatría alemana, psiquiatría francesa y psiquiatría rusa.

En relación con Internet, recientemente aprovechamos la renovación del sitio web de la WPA³ para incluir, en los recursos que ofrece, documentos en idiomas diferentes al inglés. Recientemente se dio un primer paso con la integración de documentos en francés entre los incluidos en la sección de COVID-19 del sitio web. La idea de utilizar de forma más sistemática en nuestro sitio web la flexibilidad lingüística de las nuevas tecnologías todavía debe ser debatida más a fondo por nuestro órgano de control. Sin embargo, ya sabemos que sin duda impulsaría el uso de nuestro sitio web, ayudándolo a convertirse, cada vez más, en un canal de primera línea para proporcionar recursos globales fiables a la comunidad psiquiátrica y sus asociados. La crisis del COVID-19 nos está demostrando que esto sería particularmente útil para temas candentes o controvertidos, en una era en la que pueden contaminarse tan fácilmente con rumores y noticias falsas.

Otro importante aspecto pendiente de las publicaciones de la WPA es la complejidad de sus objetivos. Además de difundir, de la forma más amplia posible, los avances científicos y las buenas prácticas reconocidas en psiquiatría, tarea satisfactoriamente conseguida con la *World Psychiatry*, el Plan de Acción del Secretario de Publicaciones Científicas² propuso implementar iniciativas para abordar las desigualdades mundiales en la visibilidad y difusión de

la investigación. De hecho, consideramos que es deber de la WPA proporcionar a los psiquiatras menos favorecidos por su contexto, mayores oportunidades para que se publique y se reconozca su trabajo. Debemos tener presente que este problema afecta, no solo a investigadores de países de bajos y medianos ingresos, sino también a prometedores colegas que, aun cuando trabajen en países con recursos suficientes, no lo hacen en contextos que favorecen las publicaciones periódicas.

En ese sentido, la WPA es una asociación científica diferente a cualquier otra. Creemos que su objetivo no debe limitarse a la promoción de la excelencia científica, sino que debe incluir también el apoyo a la investigación y publicaciones en contextos menos favorecidos, cualesquiera que sean los motivos de esta desventaja, ya sean “externos” (económicos, lingüísticos, culturales o políticos) o “internos” (relacionados con los temas abordados que, a pesar de su relevancia para la práctica psiquiátrica, a veces tienen menos probabilidades de ser publicados en revistas científicas de alto impacto)².

En línea con esta inquietud, otro objetivo en este trienio ha sido la diversificación de la oferta de publicaciones de la WPA. Puesto que los artículos en revistas científicas indexadas cuyo idioma es el inglés en la actualidad son la forma mejor y más ágil de difundir los resultados de investigaciones científicamente valiosas de diversos niveles, la WPA lanzó un proyecto de números temáticos copatrocinados regularmente en revistas psiquiátricas globales o regionales⁴. Después de una experiencia muy exitosa con la *British Journal of Psychiatry* (un número temático sobre el trauma psicológico iniciado por T. Schulze, nuestro Secretario de Secciones Científicas⁵), en la actualidad se están realizando proyectos similares en dos revistas científicas regio-

nales respetadas que se publican en inglés: la *Brazilian Journal of Psychiatry* (con un número temático sobre la legalización de cannabis) y la *Asian Pacific Journal of Psychiatry* (con un número temático sobre psicoterapia transcultural). Los artículos de estos números pronto se podrán obtener a través de solicitudes internacionales. Asimismo, nuestro plan es encargar, en cada uno de estos números, una revisión actualizada sobre las investigaciones y publicaciones de salud mental y psiquiátrica en esa región específica.

Con el mismo espíritu, la WPA continúa promoviendo la producción de libros relacionados con sus objetivos y recursos. En esta perspectiva, se ha establecido una nueva tradición en los Congresos Mundiales de este trienio: la organización de una sesión específicamente destinada a la presentación de los nuevos libros publicados en el año por uno de sus autores o editores. El proyecto incluye cargar estos libros y su presentación, posteriormente, en la sección de publicaciones del sitio web de la WPA (www.wpanet.org).

Michel Botbol

Secretario de Publicaciones Científicas de la WPA

1. Herrman H. *World Psychiatry* 2018;17:236-7.
2. Botbol M. *World Psychiatry* 2018;17:375-6.
3. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2019;18:239.
4. Botbol M. *World Psychiatry* 2019;18:242-3.
5. Schulze TG. *World Psychiatry* 2018;17:373-4.

DOI:10.1002/wps.20790

(Botbol M. *WPA activities in the field of publications during the 2017-2020 triennium. World Psychiatry* 2020;19:410-411)

Plan de Acción de la WPA para 2020-2023: un camino a seguir

La psiquiatría se enfrenta actualmente a varios retos, pero también hay muchas oportunidades que pueden ayudarnos a consolidar nuestra profesión como una rama inspiradora de la medicina. La WPA es la organización paraguas que agrupa a psiquiatras de todo el mundo y, por tanto, tiene la responsabilidad principal de liderar la profesión. La WPA prepara Planes de Acción para cada trienio¹, que proporcionan directrices en torno a las necesidades y prioridades emergentes para el trabajo futuro de la Asociación desde una perspectiva mundial.

El Plan de Acción propuesto para 2020-2023 analiza específicamente las áreas que necesitan atención y participación de diversos componentes de la WPA²⁻⁵. Existe una necesidad imperiosa de proporcionar acceso a una atención de salud mental de alta calidad en todos los países y de apoyar a los psiquiatras en sus importantes funciones como responsables de la formulación de políticas, proveedores de servicios directos, capacitadores y como apoyo del personal sanitario de la salud en los sistemas de atención primaria y comunitaria. El plan recomendado funcionará dentro de una perspectiva internacional centrándose específicamente en la promoción, intervenciones y enseñanza, y en la capacitación de los profesionales de la salud mental. También se basará en el Plan de Acción anterior para garantizar la continuidad del trabajo de la WPA⁶.

Las características fundamentales del plan del próximo trienio incluyen la promoción de la psiquiatría como especialidad médica en áreas clínicas, académicas y de investigación; promover la salud mental pública como principio rector; destacando el papel específico de los psiquiatras en el trabajo con otros profesionales en los aspectos

sanitarios, legales y sociales de la atención; y asegurar el compromiso positivo de la Asociación con las Sociedades Miembro y sus otros componentes.

La salud pública está asumiendo un papel central en la prestación de servicios de salud, incluida la atención de salud mental⁷. El Plan de Acción incluye la sensibilización, aceptación y priorización de la salud mental pública en las estrategias de intervención de salud mental, y garantizar la disponibilidad de programas de formación en salud mental pública en los sistemas generales de atención médica.

Los trastornos mentales son la causa individual más frecuente de discapacidad en personas jóvenes. La aparición de trastornos mentales por lo general ocurre en la infancia o adolescencia, aunque el tratamiento suele comenzar varios años después. El fracaso para abordar los problemas de salud mental del niño y del adolescente, incluidos los trastornos del desarrollo e intelectuales, especialmente en entornos de bajos recursos, se suma de manera significativa a los principales problemas de salud pública e inflige consecuencias de gran alcance⁸.

Existen importantes lagunas en lo que sabemos acerca de cómo tratar mejor las enfermedades mentales en niños y jóvenes. Existe un apoyo inadecuado para la investigación en neurobiología del desarrollo, las causas de las enfermedades mentales y los tratamientos más eficaces, seguros y mejor tolerados. La salud mental de niños y adolescentes será una prioridad y los planes incluirán el apoyo al trabajo epidemiológico que explore la prevalencia de los problemas de salud mental, promoviendo la detección temprana de psicosis y desarrollando centros de intervención de crisis para adolescentes. Las intervenciones de los padres

para prevenir los trastornos persistentes de conducta en los niños, el cribado para la detección temprana de problemas de salud mental entre los trabajadores jóvenes, y la promoción del bienestar en el centro de trabajo también serán principios rectores del plan propuesto.

La comorbilidad es otro problema importante al que se enfrentan los sistemas de salud en el mundo actual, incluidos los sistemas de salud mental. Los enfoques de enfermedad única no pueden abordar este problema de manera adecuada. La comorbilidad puede deberse a una mayor esperanza de vida y/o a una exposición más intensa a factores de riesgo, en particular el tabaquismo, el abuso de alcohol, la inactividad física y la obesidad. Los pacientes con comorbilidad enfrentan problemas físicos, sociales y emocionales complejos. Es importante abordar los problemas de comorbilidad como una prioridad. El Plan de Acción 2020-2023 apoyará el trabajo epidemiológico que explora la prevalencia de comorbilidades físicas en personas con problemas de salud mental, y el desarrollo de pautas para el trabajo conjunto con profesionales no psiquiatras, la detección temprana de las comorbilidades físicas en pacientes con enfermedades mentales, y el reconocimiento temprano de los problemas de salud mental en el contexto de enfermedades médicas crónicas. Las estrategias para la enseñanza y formación de psiquiatras y colegas no psiquiatras en torno al trabajo conjunto se considerarán una prioridad para el trabajo futuro.

El enfoque óptimo para desarrollar la capacidad de atención de salud mental en todo el mundo requiere asociaciones entre recursos profesionales y convenientes instituciones relacionadas con la salud. Estas

asociaciones deben ser sostenibles, desarrollar un nivel de calidad en atención clínica e investigación, y crear un entorno productivo para que los profesionales avancen en sus conocimientos y habilidades. Hay beneficios mutuos para todas las partes interesadas que trabajan conjuntamente si los pacientes son los principales beneficiarios de tales esfuerzos. Por lo tanto, la WPA explorará las oportunidades de asociación con profesionales médicos como médicos generales, neurólogos, pediatras, geriatras, cardiólogos, diabetólogos y otros especialistas en medicina, organizaciones no gubernamentales y organizaciones de salud mental no médicas.

La Organización Mundial de la Salud declaró el COVID-19 una emergencia de salud pública este año⁹. Desde entonces, se ha extendido rápidamente por todo el mundo. Ha creado problemas a los pacientes psiquiátricos, en particular a los que se encuentran en centros de atención a largo plazo. La WPA trabajará con las Sociedades Miembro y otras organizaciones para aliviar el sufrimiento y promover las mejores prácticas para abordar el sufrimiento psicológico en esta y otras pandemias similares¹⁰.

Fomentar la mejora continua de la educación psiquiátrica y la formación de los

estudiantes de medicina es un paso igualmente esencial en este proceso y un objetivo primordial de la WPA. De manera similar, los anteriores Planes de Acción de la WPA, en particular el Plan de Acción 2017-2020, establecieron estrategias para expandir la contribución de la psiquiatría a la mejora de la salud mental en todo el mundo. Los planes inconclusos formulados en 2017-2020 continuarán a través de asociaciones actuales y nuevos socios¹¹.

Todas las áreas cubiertas en el Plan de Acción propuesto son de alta prioridad. Sin embargo, debido a limitaciones de tiempo y escasez de recursos, solo se pueden abordar áreas específicas. Durante el trienio actual, los grupos de trabajo de expertos se están enfocando en diferentes áreas del Plan de Acción¹²⁻¹⁵. Una vez que los hallazgos de estos proyectos piloto estén disponibles, buscaremos financiamiento para implementar estas ideas en diferentes entornos y países.

Se espera que el Plan de Acción de la WPA 2020-2023 genere interés entre los integrantes de la WPA para desarrollar pautas y direcciones para el trabajo futuro. La WPA se siente optimista en cuanto a recibir el apoyo, la participación activa y la asesoría de sus miembros para establecer estas

prioridades y conseguir una diferencia real en la salud mental.

Afzal Javed

WPA President-Elect and Chair of WPA Planning Committee 2017-2020

1. Hermann H. *World Psychiatry* 2018;17:236-7.
2. Ng RMK. *World Psychiatry* 2018;17:374-5.
3. Botbol M. *World Psychiatry* 2018;17:375-6.
4. Schulze TG. *World Psychiatry* 2018;17:373-4.
5. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2019;18:239.
6. Hermann H. *World Psychiatry* 2019;18:113-4.
7. Campion J, Javed A, Vaishnav M et al. *Indian J Psychiatry* 2020;62:3-6.
8. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC et al. *World Psychiatry* 2007;6:168-76.
9. Adhanom Ghebreyesus T. *World Psychiatry* 2020;19:129-30.
10. De Sousa A, Mohandas E, Javed A. *Asian J Psychiatry* 2020;51:102128.
11. Hermann H. *World Psychiatry* 2020;19:256-7.
12. Singh SP, Javed A, on behalf of WPA Expert International Advisory Panel for Early Intervention in Psychosis. *World Psychiatry* 2020;19:122.
13. Bertelli MO, Salvador-Carulla L, Munir KM et al. *World Psychiatry* 2020;19:260.
14. Schouler-Ocak M, Kastrup MC, Vaishnav M et al. *Indian J Psychiatry* 2020;62:242-6.
15. Mucic D. In: Hermans MHM, Chay-Hoon T, Pi E (eds). *Education about mental health and illness*. Singapore: Springer, 2018.

DOI:10.1002/wps.20791

(Javed A. WPA Action Plan 2020-2023: a way forward. World Psychiatry 2020;19:411-412)

